UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

Année 1972 N° 17

THÈSE

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
Diplôme d'État

par

Nouredine Ben Sadok ATALLAH
né le 10 Juillet 1941 à TUNIS

Présentée et soutenue publiquement le 17 MARS 1972

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA TOXICITÉ VESTIBULAIRE DE LA STREPTOMYCINE

(A propos de dix observations personnelles)

JURY

Président : M. le Professeur REYNAUD Jean

Membres : M. le Professeur ARDOUIN Paul
M. le Professeur JOBARD Pierre
M. le Professeur NEEL Jean-Louis
M. le Professeur LAMISSE Fernand

29 - Pays-Bas - Leyde

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549627_0005

UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

Année 1972 N°

THÈSE

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
Diplôme d'État

par

Nouredine Ben Sadok ATALLAH
né le 10 Juillet 1941 à TUNIS

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA TOXICITÉ VESTIBULAIRE DE LA STREPTOMYCINE

(A propos de dix observations personnelles)

JURY

Président : M. le Professeur REYNAUD Jean

Membres : M. le Professeur ARDOUIN Paul
M. le Professeur JOBARD Pierre
M. le Professeur NEEL Jean-Louis
M. le Professeur LAMISSE Fernand

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE MEDECINE

Service SCOLARITE

Doyen Honoraire	:	Professeur ARON E.
Doyen	:	Professeur DESBUQUOIS G.
Assesseurs	:	Professeur GOUAZE A.
" "	:	Professeur MOURAY H.
Secrétaire	:	Monsieur GANNIER J.

- PROFESSEURS HONORAIRES -

MM. ARDOUIN - FROMENTY - HUC - HUSSENSTEIN - LETELLIER - MERCIER - PAULIN -

- PROFESSEURS TITULAIRES -

MM.	ARNAUD Robert	Bactériologie
	ARON Emile	Clinique Médicale
	BOULARD Pierre	Hygiène et Hydrologie
	BRIZON Jacques	Séméiologie Chirurgicale
Mle	BROCHIER Mireille	Séméiologie Médicale
MM.	CASTAING Jean	Clinique Chirurgicale Orthopédique
	DESBUQUOIS Georges	Clinique Médicale Infantile
	GAUTIER Jacques	Thérapeutique
	GOUAZE André	Anatomie
	GRECO Jean-Marie	Pathologie Chirurgicale
	JOBARD Pierre	Anatomie Pathologique
	LARMANDE Aimé	Clinique Ophtalmologique
	LIEFFRING Jean-Jacques	Technique Chirurgicale
	MAILLET Marc	Histologie
	NEEL Jean-Louis	Pathologie Médicale
Mme	PLANIOL Thérèse	Biophysique

MM.	RAYNAUD Robert	Clinique Médicale
	RENOUX Gérard	Immunologie
	REYNAUD Jean	Oto-Rhino-Laryngologie
	RICHARD Auguste	Clinique Obstétricale et Gynécologique
	ROUZAUD Marcel	Neurologie
	THOUVENOT Joseph	Physiologie
	VACHER Jean	Médecine du Travail et Réadaptation
	VANDOOREN Michel	Clinique Chirurgicale
	WEILL Jacques	Biochimie

- PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL -

MM.	COMBE Paul	Pédiatrie
	COMBESCOT Charles	Zoologie-Parasitologie
	GRENIER Bernard	Maladies Infectieuses
	MORAND Philippe	Médecine Générale
	QUERE Maurice	Ophtalmologie
	SOUTOUL Jean	Clinique Obstétricale et Gynécologique
	VARGUES Robert	Bactériologie

- PROFESSEURS SANS CHAIRE -

MM.	BAUDOUIN Jean	Pneumo-Phtisiologie
	BERTRAND André	Médecine Générale
	FRANCOIS André	Dermatologie et Vénéréologie
	LANFRANCHI Jean	Médecine Générale
	LE CHEVALLIER Paul	Rhumatologie
	LEROUX Maurice	Hématologie
	MICHEL Jean	Electro-Radiologie
	SIZARET Pierre	Psychiatrie

- MAITRES DE CONFERENCES & AGREGES -

MM.	BAGROS Philippe	Néphrologie
	BARSOTTI Jacques	Chirurgie Générale
	BENATRE André	Anatomie Pathologique
	BRETEAU Michel	Pharmacologie
	CASTELLANI Lucien	Chirurgie Générale
	ECARLAT Bernard	Electroradiologie

MM.	FAUCHIER Claude	Pédiatrie
	FLOYRAC Roger	Biophysique
	GLORION Bernard	Chirurgie Générale
	LAFFONT Jacques	Anatomie-Organogénèse
	LAMISSE Fernand	Médecine Interne
	LAUGIER Jean	Pédiatrie
	de LAUTURE Hervé	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
	LELORD Gilbert	Physiologie
	MOLINE Jean	Physiologie
	MOURAY Henri	Biochimie
	MUH Jean-Pierre	Biochimie
	MURAT Jean	Chirurgie Générale
	RAYNAUD Philippe	Médecine Interne
	SANTINI Jean-Jacques	Anatomie et Organogénèse
	THARANNE Michel	Histologie
	WINCKLER Claude	Anesthésiologie

A la mémoire de mon père,

A ma mère,

pour sa tendresse mais aussi pour les sacrifices qu'elle a faits pour nous durant nos études secondaires et supérieures. Sa patience fut la seule arme contre l'épreuve de notre éloignement qu'elle a subi voici plusieurs années.

Je lui dois ma réussite et je lui dédie ce modeste ouvrage.

A ma grand-mère,

elle fut pour nous une confidente. Son seul souci était de veiller à notre réussite et notre bonheur.

A ma femme et mon fils Slim,

le témoignage de mon amour.

A mon oncle Hédi,

qui, après la mort de mon père, s'est donné la tâche de notre éducation. Je n'ai pas le droit de dire que j'ai manqué d'affection paternelle auprès de lui.

Qu'il soit assuré de ma reconnaissance. Il est pour moi, à la fois père, ami et confident.

A mon frère Monther,

en souvenir de notre enfance, que notre affection réciproque ainsi que notre entente soient un exemple pour nos jeunes frères et soeurs.

A mes belles-soeurs,

A tous les miens,

qu'ils soient assurés de mon attachement.

A tous les Amis.

A notre Maître et Juge, Monsieur le Professeur Agrégé Pierre [illegible]

Vous avez su nous faire apprendre et aimer l'anatomie pathologique, matière bien difficile pour l'étudiant de 3ème et 4ème année de médecine que nous étions. Nous sommes fiers de compter parmi vos élèves.

Que vous soyez assuré de nos sentiments très reconnaissants.

A notre Maître et Juge, Monsieur le Professeur Agrégé Jean-Louis [illegible]

Au cours d'un semestre d'externat, nous avons su apprécier sa gentillesse et le privilège de son enseignement.

Nous le remercions d'avoir accepté de s'intéresser à ce modeste travail et d'être au nombre de ce Jury.

Qu'il nous soit permis de lui témoigner toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé Fernand LAMISSE.

Pendant un semestre d'externat en neurologie, nous avons eu l'occasion d'apprécier la qualité de votre enseignement clinique.

Vous avez accepté de juger ce travail, c'est un grand honneur pour nous.

A nos Maîtres, Messieurs les Professeurs, Chefs de Service,

où j'ai passé mes années d'Externat au C. H. U. BRETONNEAU à TOURS.

- Professeur NEEL
- Professeur DESBUQUOIS
- Professeur ARON
- Professeur ROUZAUD
- Professeur HUSSENSTEIN
- Professeur LARMANDE

A notre Maître et Juge, Monsieur le Professeur Paul ARDOUIN,

Vos publications sur le vertige nous ont servi de fil d'Ariane dans notre travail. Nous vous devons le penchant et le choix qu'on a fait en optant pour l'O. R. L. dès nos premières années de médecine alors qu'on était stagiaire dans votre Service.

Ce modeste ouvrage est le témoignage de notre admiration.

A Monsieur le Professeur Pierre MOUNIER-KUHN,

Nous savons l'intérêt et le rôle qu'il a joué dans l'histoire de l'oto-rhino-laryngologie.

Nous sommes heureux de lui exprimer notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean GAILLARD,

Vos qualités de fin clinicien, de chirurgien et de thérapeutique nous sont un exemple quotidien durant notre pratique médicale.

Permettez nous de vous assurer de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé Alain MORGON,

Sa logique, son érudition, mais aussi son humour subtil nous ont profondément marqués.

Qu'il veuille bien accepter nos respectueux sentiments.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P. HAGUENAUER,

Il nous a toujours bien accueilli et nous a guidé tout au long de notre travail. Nous avons apprécié ses conseils judicieux et son extrême bienveillance.

Nous l'assurons de notre déférente gratitude et de notre attachement.

A nos Conférenciers du diplôme d'oto-rhino-laryngologie,

ainsi qu'à mes camarades du C.E.S.

A Monsieur le Docteur ACHACHE,

pour sa collaboration lors des enregistrements des E.N.G.

A Monsieur le Docteur ATALLAH Mustapha,

avec tout le plaisir d'avoir été interne dans son Service et auprès duquel j'ai fait mes premiers pas d' O. R. L. au C. H. U. CHARLES-NICOLLE.

A Monsieur le Professeur BEN HAMIDA, Doyen de la Faculté de Médecine de TUNIS.

A Messieurs les Docteurs MARAKCHI, ZAOUI, FAYALA SIOUD et BALLAGHA.

A Monsieur le Professeur BELKAHIA.

A mes Amis de la Faculté de Médecine de TOURS et du C. H. U. CHARLES-NICOLLE à TUNIS.

Je remercie les responsables des Laboratoires CHIBRET qui ont mis à notre disposition leur Service de documentation.

- P L A N -

INTRODUCTION.

HISTORIQUE.

LES OBSERVATIONS. (tracés E. N. G. pendulaires)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE
- rappels anatomiques histologiques et physiologiques
- étude des lésions : - vestibulaires
  - centrales

PATHOGENIE.

ETUDE CLINIQUE
- Facteurs influants
- Symptomatologie
- Exploration vestibulaire... E. N. G.

ESSAI THERAPEUTIQUE
- Préventif
- Curatif

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Depuis sa découverte par SCHATZ, BUGIE et VASKMAN, la Streptomycine a transformé le pronostic de la tuberculose. Cet enthousiasme a été quelque peu freiné par la vulnérabilité du système cochléo-vestibulaire vis-à-vis de cette drogue.

Le sulfate de Streptomycine est pour le vestibule ce que la dihydro-Streptomycine est pour la cochlée. Ces deux antibiotiques très proches l'un de l'autre appartiennent à la grande famille des amino-glucosides, connus pour avoir une affinité toute particulière vis-à-vis des organes vestibulaires. Si plusieurs malades nous sont confiés pour bilan audiométrique au cours et au décours du traitement anti-tuberculeux, d'autres consultent pour des troubles vestibulaires actuellement bien connus et nécessitent une exploration labyrinthique dont le dernier né est l' E.N.G. avec épreuves pendulaire, notatoire ou calorique, qui constitue un document objectif permettant d'affirmer le diagnostic et de suivre l'évolution.

Certes, le panthoténate de Streptomycine a réduit le nombre des accidents sans pour autant les faire disparaître.

Nous tenons à rappeler qu'il s'agit tout au long de cette étude, y compris les observations, de panthoténate et de sulfate de Streptomycine et non de dihydro-Streptomycine.

HISTORIQUE

Deux années après la découverte de la Streptomycine, BROWN, FIELDMAN et HINSHAW ont attiré l'attention sur sa toxicité sur le labyrinthe postérieur.

En FRANCE, en 1949, le mérite revient à R. CAUSSE et ses collaborateurs, par leur étude anatomo-pathologique sur des souris. La même année, A. SOULAS, P. MOUNIER-KUHN et leurs collaborateurs ont présenté au congrès un rapport sur la Streptomycine en O.R.L. en particulier les manifestations cliniques de sa toxicité cochléo-vestibulaire.

A partir de 1950, d'autres auteurs ont ajouté à ce dossier leurs conclusions expérimentales (HAWKINS, RUEDI, FURER, TSCHIREN, etc...) puis CHRISTENSEN en 1955. La substitution de la Streptomycine par la dihydrostreptomycine transforma les troubles vestibulaires en troubles cochléaires graves.

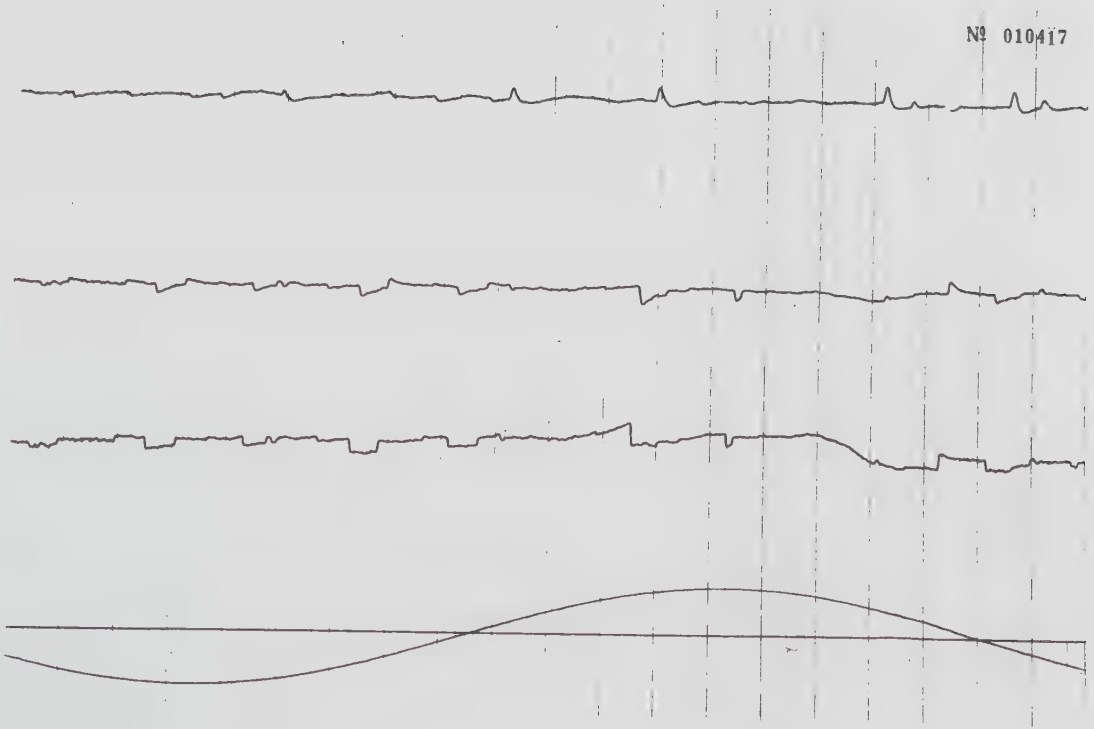
L'affinité de la Streptomycine pour le vestibule et la dihydro pour la cochlée est une notion admise à l'unanimité : il y a déjà quelques années, les travaux de WEEK et GRAVS ont été démonstratifs dans ce sens.

MOLITOR, KUNA et Al. attribuèrent ce pouvoir toxique aux impuretés de l'antibiotique. Sa posologie et son mode d'emploi furent incriminés et, par conséquent, codifiés (GLORIG, WASCHINGTON, etc...). Mais la toxicité cochléo-vestibulaire de la Streptomycine restait l'une des préoccupations de l'O.R.L. et du pneumophtisiologue. C'est ce que le Professeur MOLLARET appela en 1955, "La rançon des antibiotiques". Plusieurs auteurs étrangers et français ont repris l'étude de certains aspects du problème. J. LACIAK et J. TRONCZYNBKA ont insisté sur le rôle de la méningite tuberculeuse dans la génèse des troubles vestibulaires sans négliger cependant le rôle néfaste de la Streptomycine. M. AUBRY et P. PIALOUX en 1959, après une étude clinique et anatomo-pathologique, ont rapporté l'observation d'une danseuse d'opéra qui ne pouvait plus reprendre ses activités artistiques à la suite d'un traitement à la Streptomycine pour une affection tuberculeuse. Ces auteurs semblent optimistes quant au pronostic lointain.

En 1956, c'est l'adjonction de l'acide panthoténique qui a marqué un tournant dans l'histoire de la toxicité de la Streptomycine. Certains affirment que la tolérance est sans reproche et les accidents vestibulaires inexistants... Ce n'est point toujours la cas comme en témoignent nos observations.

Pendant plusieurs années, les opinions étaient divergentes voire contradictoires concernant le siège, central ou périphérique des lésions dues à la Streptomycine.
Il semble actuellement que ce sont les organes sensoriels qui sont le point d'attaque de l'antibiotique en question. La lésion centrale probable, serait secondaire à l'atteinte périphérique d'après RUEDI, FLOBERG, etc...

Actuellement, les épreuves calorïques, rotatoires ou pendulaires avec enregistrement E.N.G., occupent une grande place dans l'exploration vestibulaire lors d'une toxicité par les antibiotiques du groupe aminoglucoside. SERLES, SAQUEPEE, CONRAUX, GRENIER, P. MOUNIER-KUHN, PIALOUX, etc... insistent sur la valeur de cet examen tant dans le diagnostic qu'au cours de l'évolution.



TRACE N° 1

Secousses nystagmiques peu amples. Fréquence et rythme plus ou moins altérés.

LES OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1.

Soeur Be... Su... âgée de 70 ans, a été adressée par le Service du Professeur DEVIC le 14.12.1967 pour troubles de l'équilibre apparus brutalement après 5 injections de Streptomycine. Il s'agit de faux vertige avec démarche pseudo-ébrieuse sans acouphènes, ni surdité.

A l'examen :

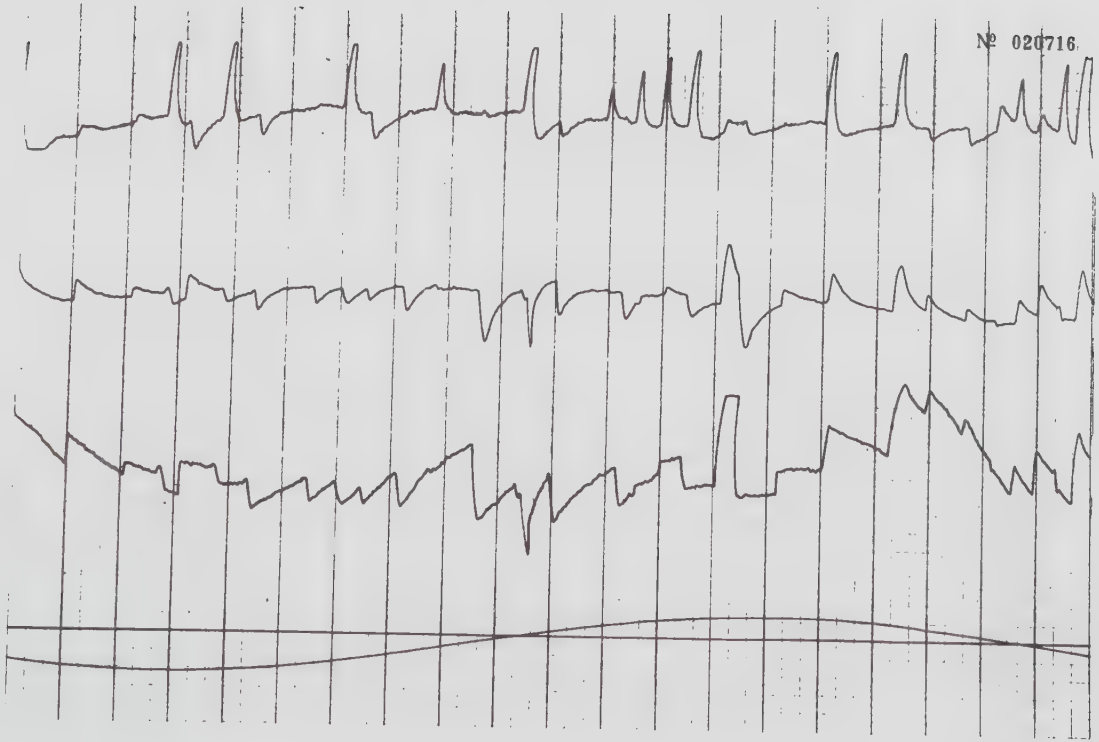
- Les tympans sont normaux.
- L'acoumétrie a révélé tout au plus une chute sur les aigus, ce qui est banal à cet âge.
- Il n'y a pas de signes labyrinthiques spontanés :
    - pas de nystagmus
    - pas de déviation des index
    - pas de signe de ROMBERG
- Par contre, il existe une hypoexcitabilité à l'épreuve de BARANY.

Le diagnostic de vertige est certain ; il reste à faire la part exacte de la Streptomycine, car cette soeur a 70 ans. Elle a une arthrose cervicale certaine. Elle a fait des crises d'angor auparavant. Un traitement vasodilatateur a été prescrit à cette date. La malade a été revue le 4.11.70. Lorsqu'on reconstitue l'histoire, on s'aperçoit qu'à la suite d'un traitement à la Streptomycine en 1966, elle a présenté de grandes crises vertigineuses et que, depuis cette époque, elle garde une instabilité importante chronique qui ne s'aggrave pas, mais qui ne s'améliore pas non plus. Le bilan audiométrique pratiqué ce jour est à peu près superposable à celui pratiqué en 1967. Il montre un petit déficit bilatéral sur les fréquences aiguës.

Les données de l'examen vestibulaire sont beaucoup plus intéressantes. Il existe une inexcitabilité totale des deux labyrinthes aussi bien à l'épreuve calorique froide qu'à l'épreuve rotatoire.

En raison des antécédents et des conditions d'installation de ces manifestations, sans aucun doute, il s'agit d'une destruction bilatérale du labyrinthe postérieur provoquée par le traitement à la Streptomycine et, ceci, malgré les doses relativement faibles que cette malade semble avoir reçues.

L'atteinte intéresse les deux labyrinthes ; il n'y a pas de phénomène de compensation possible, bien que la lésion soit périphérique, la persistance des vertiges et leur caractère rebelle au traitement pratiqué jusqu'à présent nous ont embarrassé.



TRACE N° 2

On remarque d'une part, la dysrythmie, d'autre part, l'aspect désarticulé du tracé avec amplitude variable.

OBSERVATION N° II.

Cha. CO..., née le 29.12.1922, a été adressée en O.R.L. par le Service du Professeur LECUIRE.

Vue le 16.11.1970.

L'interrogation nous apprend que cette malade a eu un traitement à la Streptomycine fin 1968 : 30 gr de Streptomycine simple et 60 gr de Streptomycine panthoténique. Depuis cette période, elle garde des vertiges. Un bilan vestibulaire pratiqué à BORDEAUX en décembre 1969 aurait déjà montré des lésions labyrinthiques importantes. Actuellement, l'audition est absolument normale des deux côtés.

Il existe une inexcitabilité labyrinthique bilatérale pratiquement totale. Cette inexcitabilité est trouvée à l'épreuve calorique froide de BARANY, même avec des excitations très fortes. Elle est retrouvée à l'épreuve pendulaire avec E.N.G.

TRACE N° 3

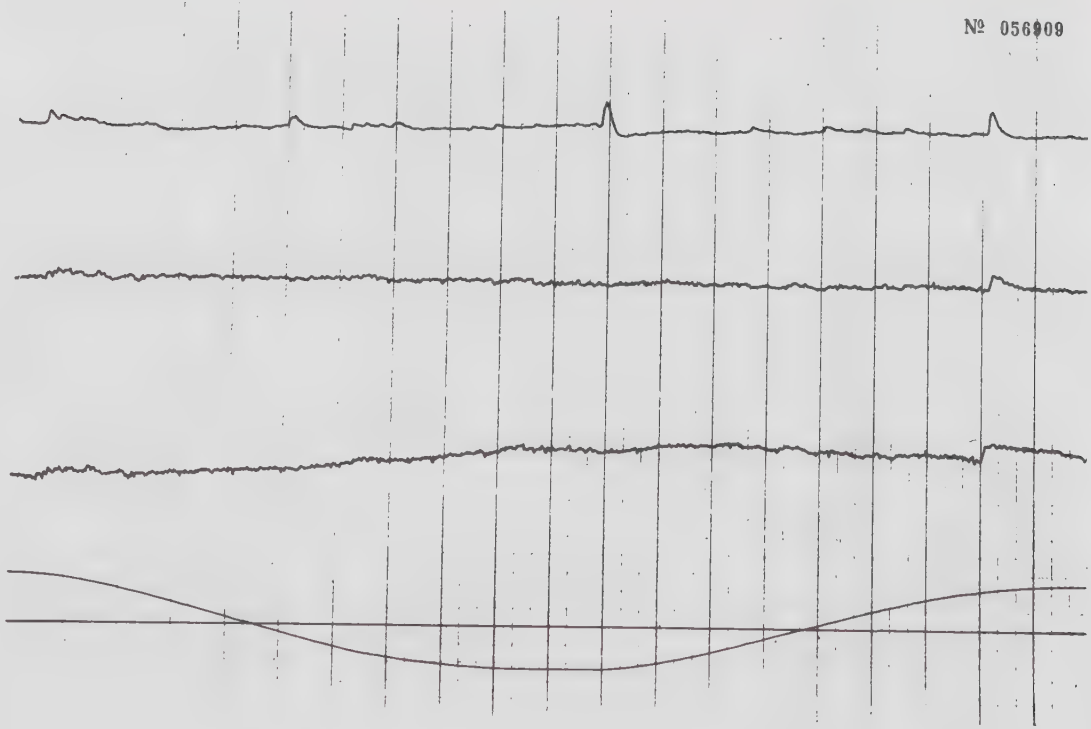
Secousses nystagmiques amples et irrégulières, pause, parfois blocage.

OBSERVATION N° III.

VI... Eu... âgée de 70 ans, a été adressée par le Service du Professeur DEVIC le 23.11.70 pour vertige.

Cette malade a eu, il y a un peu plus d'un mois, un traitement à la Streptomycine : 1 gr/j pendant 8 à 10 jours. Elle garde depuis cette date des vertiges. L'examen audiométrique ne montre qu'un petit déficit atteignant les fréquences aiguës et qui n'entraîne pas de gêne fonctionnelle.

Par contre, l'examen vestibulaire est intéressant : on note une très forte hypoexcitabilité vestibulaire bilatérale, l'inégalité du tracé fait penser à une atteinte plus centrale que périphérique.



TRACE N° 4

Noter les rares secousses nystagmiques malgré un angle d'oscillation important.

OBSERVATION N° IV.

Du... Ma... 28 ans, a été adressé dans le Service pour vertige le 5.3.1971.

Méningite tuberculeuse en 1963.
Traité au panthoténate pendant 6 mois, le malade se plaint depuis cette date de vertige et d'acouphène (le malade travaille dans le bruit).

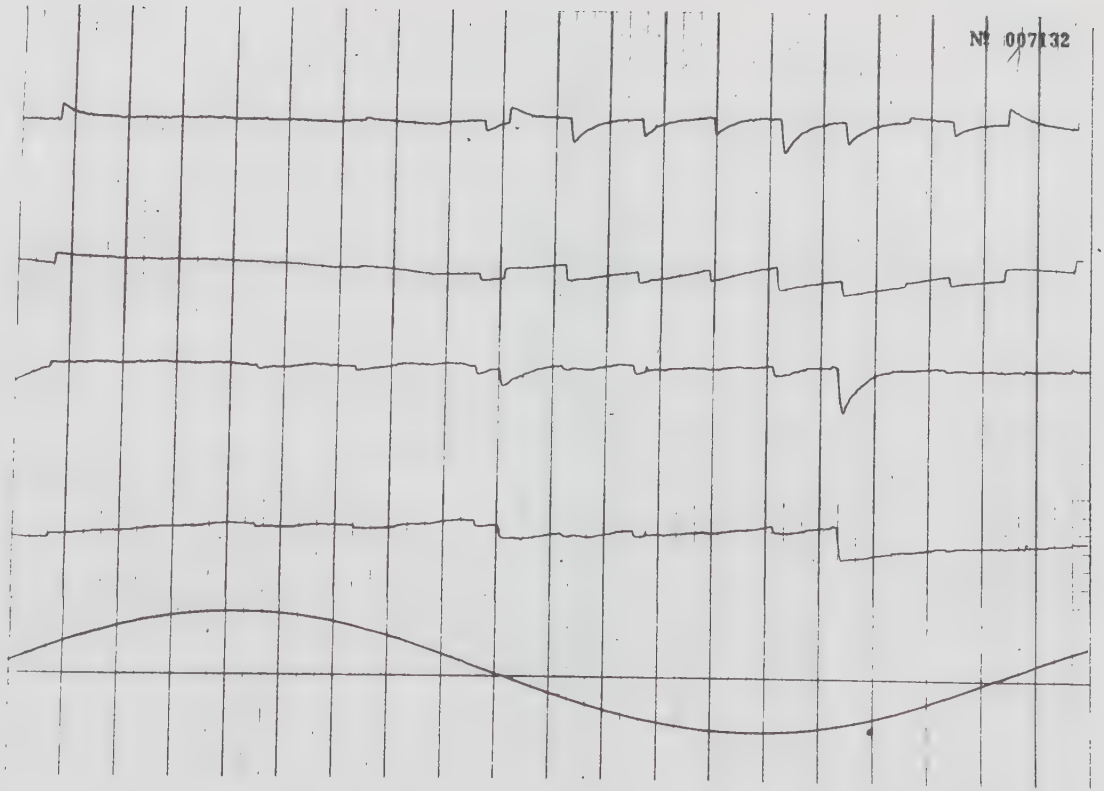
A l'examen :

Il n'y a ni nystagmus spontané, ni déviation des index.

A la recherche du ROMBERG, on trouve des oscillations et un grand désiquilibre.
Au BARANY, il n'y a pas de réponse, ni à droite, ni à gauche.

Tympans normaux : acoumétrie normale.
Audiométrie : légère chute vers les aigus.

En conclusion, chez ce malade dont la cochlée est apparemment normale, il existe du point de vue vestibulaire une destruction totale avec aucune réponse à l'épreuve calorique froide de BARANY, peu ou pas de réponse à l'enregistrement électro-nystagmographique avec épreuve vestibulaire pendulaire.



TRACE N° 5

Sur cette partie du tracé, on note une hypovalence avec faible amplitude.
Phase d'accélération de $10°/s^2$.

OBSERVATION N° V.

Mme Th... Ma... 1903, nous consulte le 7 avril 1971 pour trouble de l'équilibre transitoire.

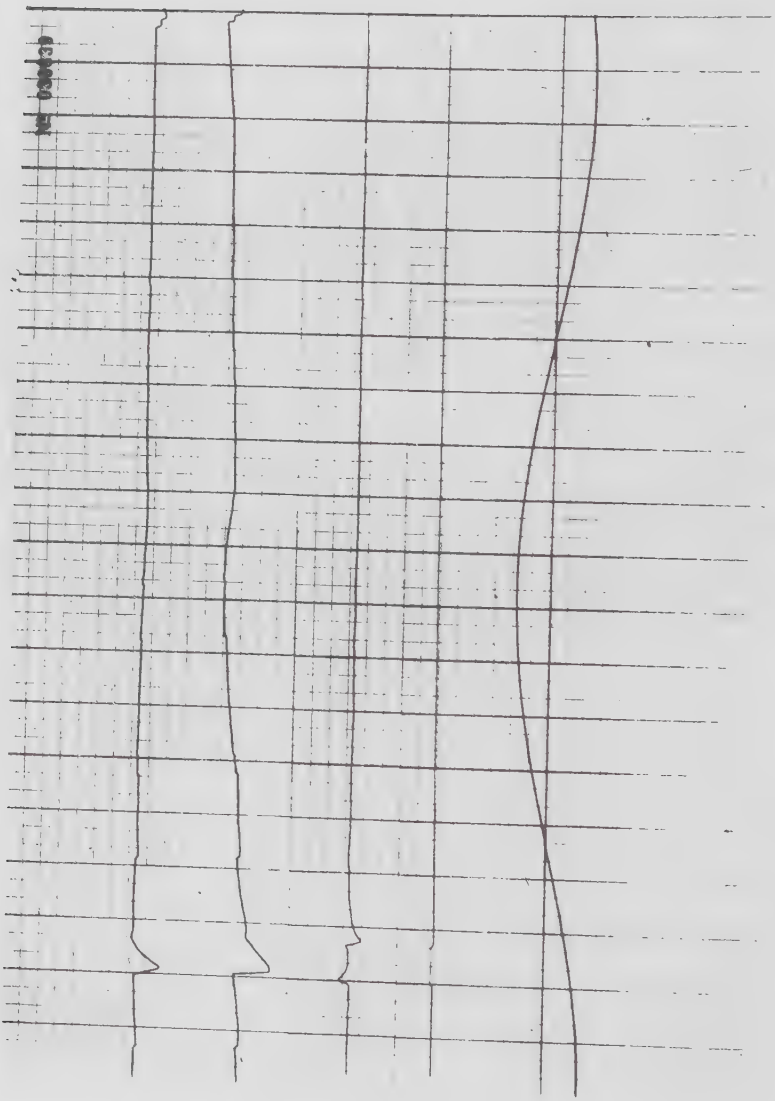
Histoire :

Méningite tuberculeuse il y a 8 ans, traitée par l'association classique Streptomycine, P.A.S. et Rimifon à raison de 2 injections intra-musculaire de Streptomycine par jour pendant 6 mois ; pendant 3 ans après la fin du traitement, elle a présenté des vertiges, son audition était normale, sa démarche était pseudo-ébrieuse. A ce moment-là, il n'a pas été pratiqué d' E.N.G. ; par contre, le BARANY a révélé une aréflexie bilatérale.

L'examen, le 7 avril 1971, a révélé :

- pas de nystagmus spontané
- pas de déviation des index
- mais il y avait un signe de ROMBERG avec chute.

A l' E.N.G., il existe une forte hypovalence droite sur un tracé d'hypoexcitabilité globale dès l'accélération de $10°/s^2$; le tracé prend un aspect désertique typique (en obscurité).



OBSERVATION N° VI.

Mme Be... Ma... âgée de 38 ans, a été traitée par la Streptomycine en 1968 pour une affection urogénitale tuberculeuse : 60 gr de Streptomycine à raison de 2 gr/j et 10 gr par la suite à raison de 1 gr/j. Un mois après le début du traitement, elle a accusé des troubles vertigineux, paroxystiques pendant plus d'un mois.

L'examen labyrinthique, à cette date, révélait une hypoexcitabilité labyrinthique, bilatérale, confirmée par l'épreuve pendulaire avec E.N.G. L'audition était strictement normale, le TANGANIL a soulagé la malade qui n'est revenue à la consultation que le 22.11.71 pour troubles de l'équilibre à type de petites éclipses durant quelques secondes survenant à la marche ou au repos.

A l'examen :

On retrouve un nystagmus en position extrême du regard.

A l'épreuve de ROMBERG, il existe de petites oscillations statiques sans chute.

Le BARANY a montré une aréflexie complète des deux labyrinthes.

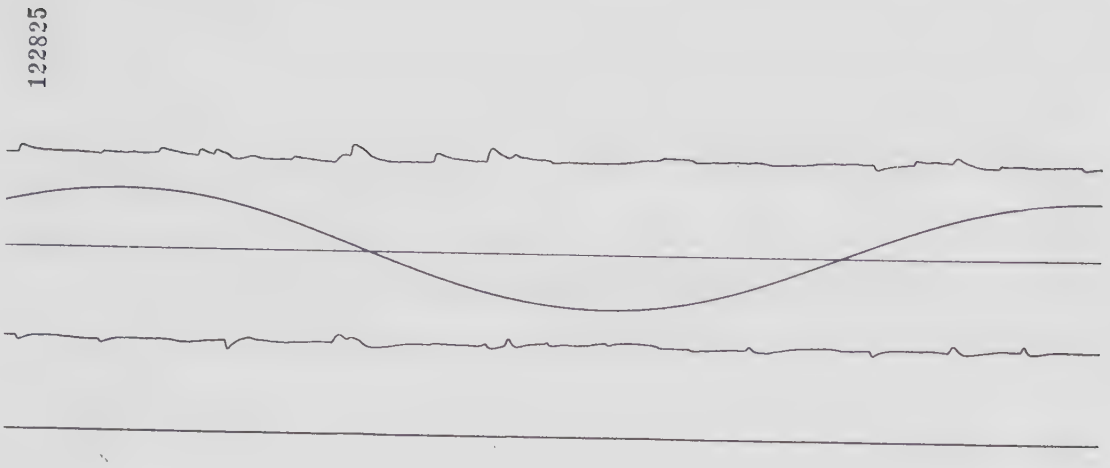
L'audiométrie est toujours normale.

Une nouvelle épreuve pendulaire avec E.N.G. a confirmé les données du test calorique. Il a montré une hypovalence sur une grande partie du tracé.

Un mois plus tard, un nouvel enregistrement avec épreuves calorique et pendulaire a été effectué :

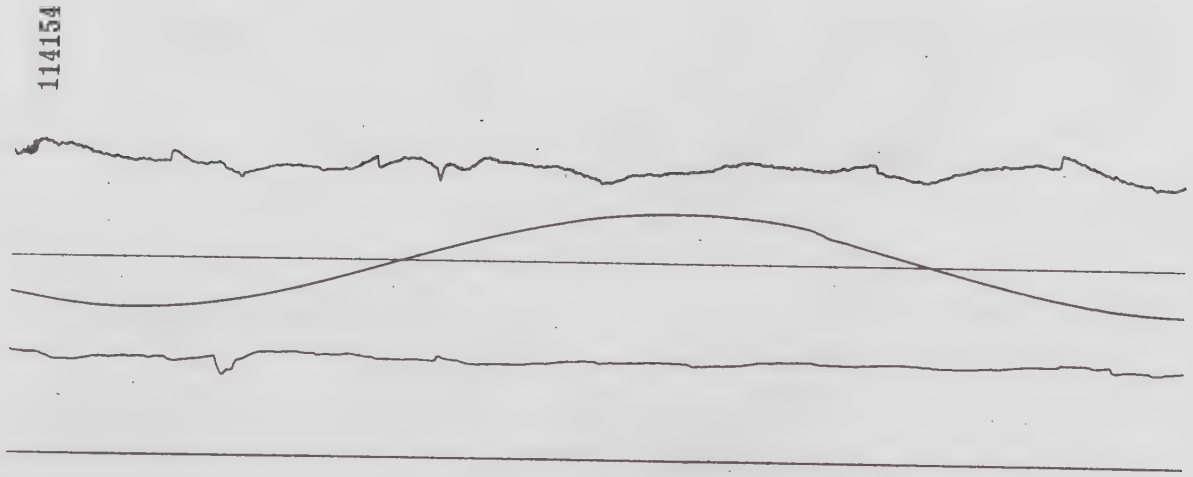
Cliniquement, le malade va mieux : ses crises toujours présentes sont plus espacées.

Il persiste cependant un tracé plus ou moins désertique, comparable aux tracés précédents.



TRACE N° 6

- Noter l'hypovalence sur le premier tracé.
- Aspect typiquement désertique du 2ème tracé (la première secousse au début du tracé est un artéfac, il s'agit d'un mouvement de paupière).



TRACE N° 7

Aspect de micro-écriture tout au long du tracé. C'est la phase qui précède celle du tracé désertique, dans l'évolution.

OBSERVATION N° VII.

Ar... La... né le 2.6.1929, marchand de légumes, consulte le 25.4.1968 pour troubles de l'équilibre avec hypoacousie droite et acouphènes.

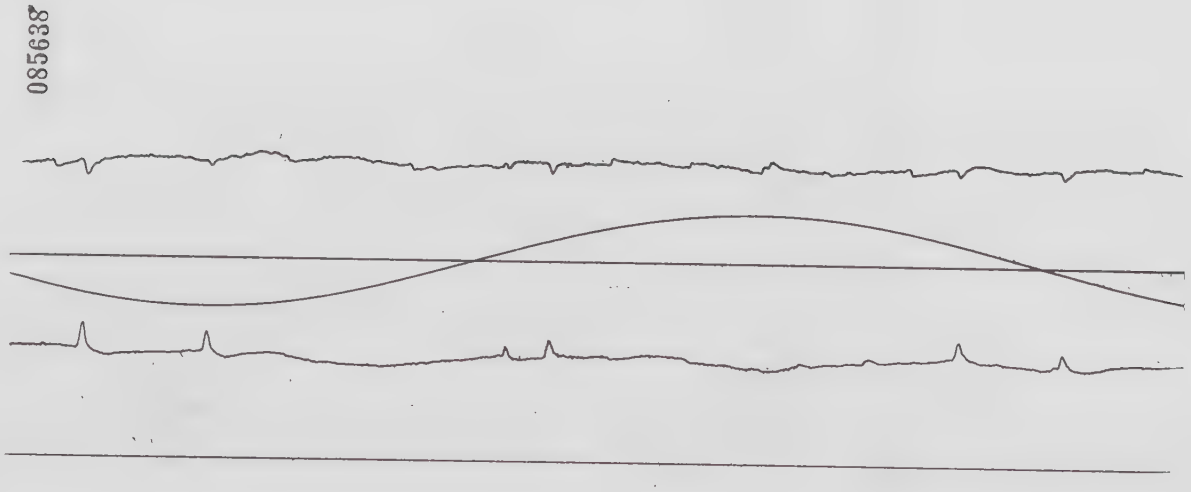
En 1963, méningite tuberculeuse, hospitalisé 9 mois, pas de notion quant à la dose de Streptomycine reçue.

A l'examen :

On n'a pas retrouvé de signes vestibulaires spontanés.

l' E.N.G. avec épreuve pendulaire nous a fourni un tracé désertique, typique d'une toxicité vestibulaire par la Streptomycine.

Après un an . les vertiges persistent inchangés, malgré le traitement par le TOPICAL et NICYL papavérine pendant 2 mois.



TRACE N° 8

Tracé de petite écriture avec quelques secousses de faible amplitude et irrégulières.

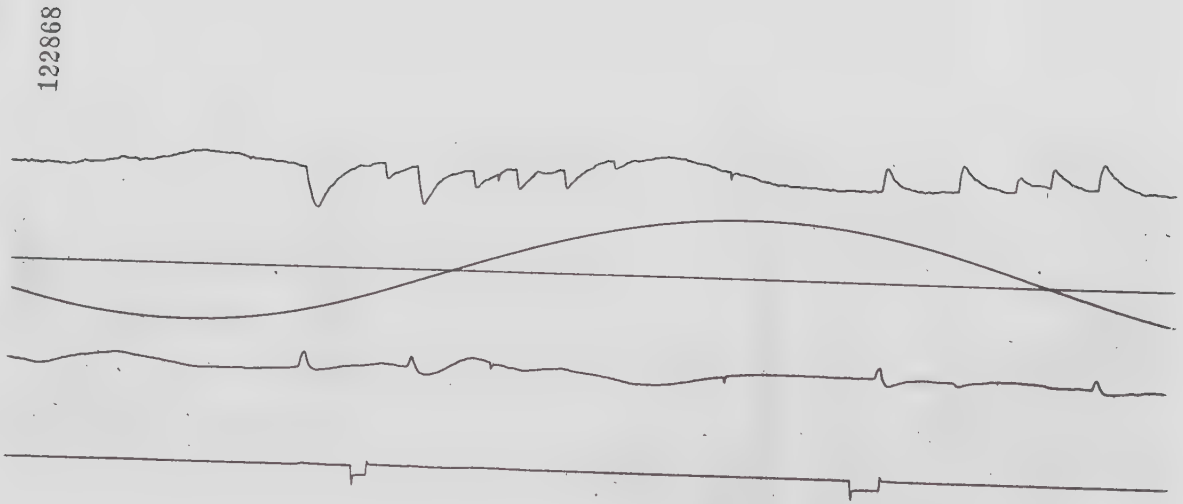
OBSERVATION N° VIII.

Co... Ma... a consulté à l'âge de 59 ans le 22.6.64 pour vertige apparu à la suite d'un traitement par la Streptomycine (sulfate) : 30 piqûres à raison de 1gr/j. Son audition est normale et il ne signale pas d'acouphènes. Son vertige a évolué pendant plusieurs mois et n'a été amélioré que par l'eau bidistillée. Un enregistrement E.N.G. avec épreuve pendulaire a été pratiqué : il a confirmé l'atteinte vestibulaire due à l'antibiotique antituberculeux.

Ce malade a été, par ailleurs, hospitalisé dans le Service pour une autre affection : il s'agissait d'un néoplasme de l'oesophage.

En 1965, récidive des vertiges , mais, cette fois-là, il faut dire qu'ils sont relégués au 2ème plan quant au pronostic vital.

Le TANGANIL en I/V d'abord, puis par voie orale a entraîné une grande amélioration des troubles de l'équilibre.



TRACE N° 9

Tracé désarticulé, peu ample, asymétrique parfois.

OBSERVATION N° IX.

Ca... J.C... jeune homme âgé de 22 ans, consulte le 4.7.1968 à la suite de troubles vestibulaires mis sur le compte de 160 gr de Streptomycine pour une tumeur blanche du coude droit.

A l'examen :

Il n'existe pas de signes vestibulaires spontanés.

L'audition est normale, confirmée par une audiométrie.

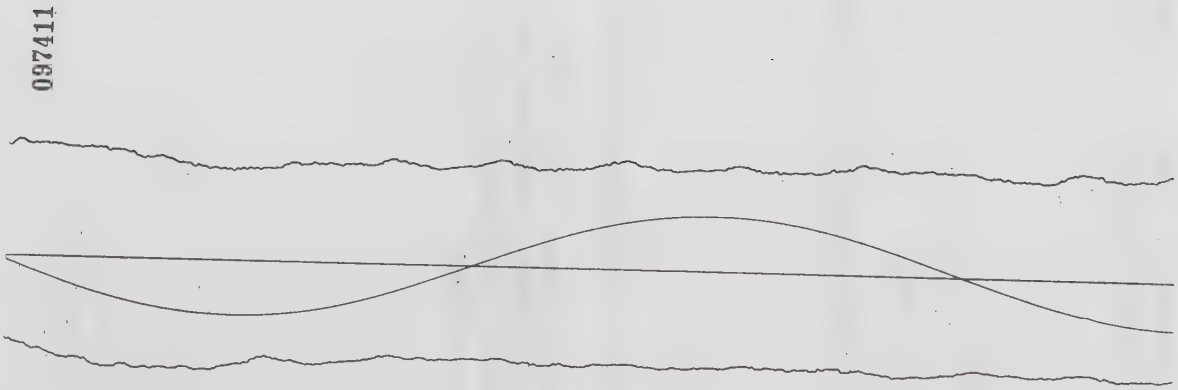
L'épreuve pendulaire avec E.N.G. a fourni un tracé cinétique en "basse fréquence et grande amplitude".

Le vestibulogramme est aplati.

Il y a une élévation du seuil droit à $3°/s^2$.

L'aspect désertique typique en fin de tracé est en faveur du diagnostic déjà retenu.

L'arrêt du traitement antibiotique responsable des troubles n'a pas amélioré l'état du malade. Il y a eu récidive locale du point de vue ostéo-articulaire, ce qui a nécessité une reconduction du traitement à la Streptomycine, associé aux vitamines A et B afin de réduire les dégâts vestibulaires.



TRACE N° 10

Aspect évocateur de la toxicité vestibulaire par la Streptomycine.
Micro-écriture et tracé désertique.

OBSERVATION N° X.

Pe... Je... âgée de 70 ans, consulte le 18.1.67 pour vertige dû à la Streptomycine.

A la date du 13.12.66, la malade a eu déjà 20 gr de Streptomycine. Elle se plaint depuis de vertige important avec nausée et vomissement.

Il y a quelques années, elle a remarqué une hypoacousie progressive de type presby-acousie sans bourdonnement, ni otorrhée.

L'état de la malade n'a pas permis, ce jour, de faire un examen clinique vestibulaire complet. La malade a cependant été revue à deux reprises après une légère amélio-ration par un traitement vaso-dilatateur et vitaminique. L'examen vestibulaire était à peu près normal.

L'épreuve pendulaire avec E.N.G. a révélé une hypoexcitabilité importante.

Nous avons rapporté ces lambeaux de tracés dans le seul but de compléter les dix observations cliniques révélant, en effet, le caractère typiquement désertique qu'on remarque tout au long de l' E.N.G. pendulaire. En réalité, l'interprétation de cet examen se fait sur l'ensemble du tracé, c'est-à-dire d'un angle d'oscillation compris entre 180° et 10° à peu près.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

RAPPEL ANATOMO-HISTOLOGIQUE.

Structure de l'ampoule :

Chacun des canaux semi-circulaires membraneux forme avec l'utricule un cercle complet. Chaque canal semi-circulaire aboutit à l'une de ses extrémités à un renflement nommé ampoule, dans lequel la crête ampullaire est perpendiculaire à l'axe du canal. Cette crête est surmontée d'une cupule gélatineuse. L'ampoule contient l'endolymphe, liquide fluide, et la cupule, masse mobile et déformable, gélatineuse, jouant le rôle de vanne.

Histologie de la crête ampullaire :

Elle est recouverte d'un épithélium sensoriel, comprenant essentiellement : des cellules cylindriques, des cellules en bouteille, des cellules du type III (ENGSTROM et WERSALL), des cellules plus petites de soutien.

Pour la cupule, DOHLMAN a distingué deux zones cupulaires : la zone cupulaire proprement dite et une zone dénommée zone sous-cupulaire ; cette dernière gélatineuse aussi, ne participe pas aux mouvements de la cupule, elle semble solidaire de l'épithélium sensoriel, elle est composée de fibrilles et de substances pseudo-cellulaires, toute proche de la surface de l'épithélium sensoriel. Le même auteur (DOHLMAN 1969) signale que l'espace subcupulaire présente certaines caractéristiques spéciales qui se marquent dans les préparations de cupule détruites par les ultra-sons : la région subcupulaire restant souvent intacte, dans ces cas, elle comporterait des cils semblables aux cils sensoriels mais n'ayant pas atteint le même degré d'évolution. Les cellules sensorielles communiquent avec les fibres du nerf ampullaire par l'intermédiaire d'une structure nerveuse.

Les cils sensoriels de la crête (SPOENDLIN) : au sommet de chaque cellule sensorielle, il y a un nombre important de cils dont la longueur augmente d'un côté de la cellule à l'autre. Il y a 2 types de cils : les stéréocils et les kinocils. En section horizontale, chaque cellule sensorielle de la crête porte de 50 à 100 stéréocils et un

seul kinocil qui est placé dans une disposition géométrique bien déterminée. Ces stéréocils ressemblent aux stéréocils des cellules sensorielles de CORTI. Ils traversent totalement la cuticule cellulaire alors que le kinocil émerge de la surface cellulaire à un endroit où il n'y a pas de cuticule. Le kinocil est unique pour chaque cellule, il est plus long et plus flexible que les stéréocils. Il se trouve placé à côté du stéréocil le plus long.

En section horizontale, le kinocil présente une structure qu'on retrouve chez tous les animaux où il y a un épithélium cilié : filaments périphériques à double tubulure et filaments centraux formés d'une seule tubulure, le tout est entouré d'une cuticule. Le kinocil est relié à la base cellulaire par une formation spéciale comparable au centriole, qui représente toujours une fonction importante dans la polarisation cellulaire. Dans la crête du canal horizontal, le kinocil est toujours situé au pôle utriculaire de la surface de la cellule sensorielle ; dans la crête des deux canaux verticaux, il est toujours situé au pôle distal vis-à-vis de l'utricule.

Rappel physiologique :

Le labyrinthe postérieur est constitué par les 3 canaux circulaires, l'utricule et le saccule.

Le saccule jouerait un rôle dans l'audition, la perception des vibrations et les réactions aux stimulus d'accélération linéaire.

Les otolithes ont une influence sur le nystagmus vestibulaire au niveau de l'utricule ; ils jouent un rôle dans la perception des changements de position de la tête et aux accélérations linéaires et angulaires.

Les canaux semi-circulaires, chacun dans un plan, sont sensibles aux variations de vitesse angulaire et aux accélérations linéaires (mais moins que les otolithes).

LES THEORIES ANATOMO-PATHOLOGIQUES.

L'étude anatomo-pathologique a été un sujet à controverse pendant plusieurs années. Trois théories se sont affrontées quant au siège de l'atteinte de la Streptomycine sur les voies vestibulaires. Certains auteurs comme : R. CAUSSE, K. BERG, HAWKINS, LURIE, V. GRAF, F.C. ORMEROD, etc... pensent que les lésions sont uniquement périphériques, au niveau des cellules sensorielles du vestibule.

Les travaux de M. MINKOWSKI, CHRISTENSEN, WINSTON, VAN DIENSE et DE KLEYN, etc... sont plutôt en faveur d'une lésion au niveau des noyaux vestibulaires.

Les conclusions expérimentales de L.E. FLOBERG, C. A. HAMBERGER, H. HYDEN, RUEDI, etc... ont concilié les deux théories précédentes ; les deux types de lésions sont possibles, mais il semble que l'atteinte périphérique précède l'atteinte centrale.

ETUDE DES LESIONS VESTIBULAIRES.

Faite sur des souris blanches par R. CAUSSE et ses collaborateurs K. BERG, et Al., sur le cobaye par M. NAGABA, CHRISTENSEN, B. FEMENIC, R. SUBOTIE, FAIRBANKS et al. ARNDT J. DUVALL and JAN WERSALL, sur le lapin par VAN DIENSE, DE KLEYN, etc..., sur le chat par WINSTON, LERVEY, etc...

Les travaux de V. GRAF sont faits sur des sujets humains morts de méningites ou autre manifestation tuberculeuse.

L'observation de SOURDILLE ne doit pas passer sous silence : il a constaté une destruction totale du labyrinthe après application locale de Streptomycine.

Enfin, le rôle thérapeutique de la Streptomycine dans le vertige de MENIERE plaide en faveur de la toxicité vestibulaire de cet antibiotique (N.F. DAVID, FAIRBANKS, BALTIMORE 1971).

Les travaux de R. CAUSSE, SPOENDLIEN, KOHNEN, IGARASHI et WERSALL ont révélé un remaniement de l'épithélium sensoriel sous l'effet de la Streptomycine, notamment au niveau des organes sensoriels des canaux semi-circulaires et des macules otolithiques. SPOENDLIEN pense que ce sont les cellules de type I de l'épithélium sensoriel qui sont spécifiquement sensibles à la toxicité streptomycinique, tandis que les fibres nerveuses et leurs terminaisons sont plus résistantes. Pour ARNDT, DUVALL, WERSALL, les types I et II des cellules sensorielles sont lésées mais d'une façon inégale et seules les cellules basales sont intactes.

Les structures microscopiques qui sont les premières lésées sont les noyaux et les ribosomes. Tous deux sont directement engagés dans la synthèse des protéines de la cellule sensorielle. Il y a une raréfaction de la chromatine des noyaux des cellules ciliées du type I, alors que les cellules du type II restent intactes. Le cytoplasme est remanié, il devient transparent par perte des ribosomes qui, normalement, sont importants dans les cellules sensorielles, mais qui manquent toujours dans les fibres nerveuses et leurs terminaisons.

SAKAMOTO et G. LANGE (1969) font remarquer qu'il se produit au niveau de la crête ampullaire un gonflement suivi d'agglutination des cils, qui se raréfient et dis-

paraissent rapidement ainsi que les débris cellulaires, dans la circulation endolymphatique. Au niveau de la cellule sensorielle, il existe une altération des mitochondries et de la membrane avec perte de la crête et formation de vacuoles osmophiles à limite imprécise apparaissant comme des corps denses. L'appareil de GOLGI augmente de volume. Les cellules basales augmentent de volume et deviennent plus nombreuses. On voit des cellules identiques aux cellules de soutien venir de la profondeur et se grouper en s'orientant vers la partie basale, donnant l'impression d'envahir et d'étouffer les cellules sensorielles. Les liquides péri et endolabyrinthiques, les acqueducs vestibulaires, le sac endolymphatique sont apparemment intacts.

L'atteinte du ganglion vestibulaire n'a été rapportée que par K. BERG chez l'animal et K. GRAF chez l'homme après autopsie.

FEMINIK, en 1970, a insisté sur la précocité des lésions histologiques qui précèdent les toutes premières manifestations cliniques. Dans ses expériences sur le cobaye soumis à 30 mg/kg/j de Streptomycine pendant 12 semaines, il a remarqué des lésions histologiques de l'épithélium sensoriel alors que, cliniquement, il n'y a aucune manifestation pathologique.

Les expériences et les études histologiques sont très nombreuses et nous ne rapportons que celles de M. NAGABA, F. OSTYN et J. TYBERGHEIN concernant les remaniements observés au niveau des structures les plus atteintes et qui sont par ordre de fréquence :

- la crête ampullaire ;

- la macule utriculaire ;

- la macule sacculaire.

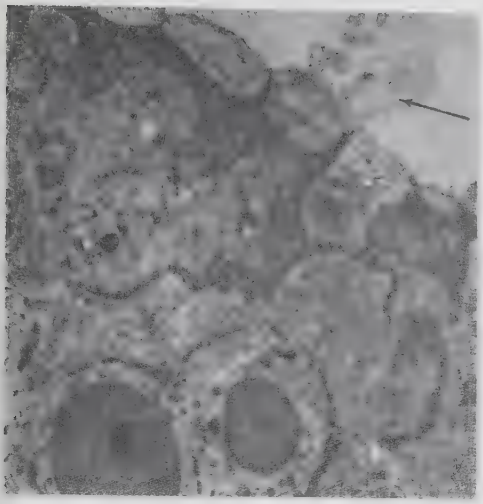


Fig. 1

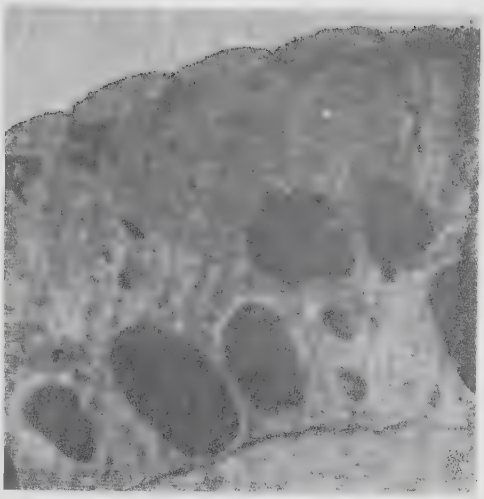


Fig. 2

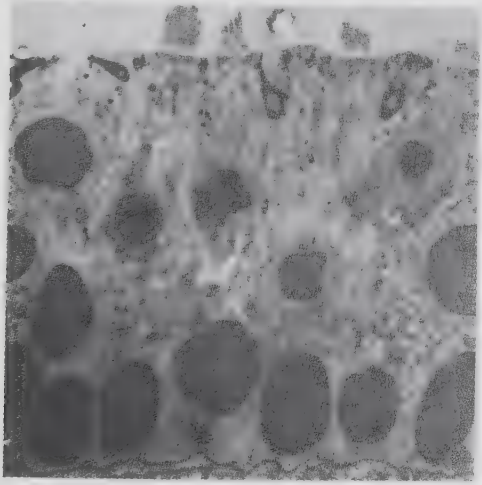


Fig. 3

Figure 1 : Crête ampullaire du canal semi-circulaire supérieur chez le singe. Noter l'atteinte de la membrane et des mitochondries des cellules sensorielles de type I.

Figure 2 : Plus tard, on note une disparition des cellules du type I et du type II.

Figure 3 : Sur cette coupe, on note la rareté des cellules sensorielles du type I.

(d'après M. NAGABA)

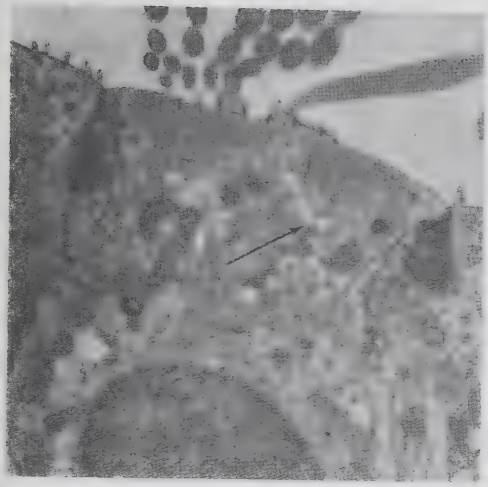


Fig. 4

Fig. 5

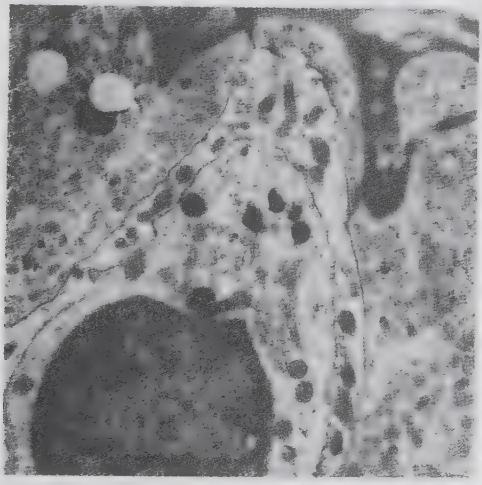


Fig. 6

Figure 4 : Crête ampullaire du canal semi-circulaire supérieur d'un animal qui a reçu 3 800 mg/kg de Streptomycine.
Noter la formation de vacuoles à la partie apicale des cellules sensorielles du type I.

Figure 5 : Augmentation de volume d'une mitochondrie (flèche) d'une cellule sensorielle de type I.

Figure 6 Formation de granulations noires dans les mitochondries des mêmes cellules.

(d'après M. NAGABA)
Acta oto-laryngologica 66-1968.

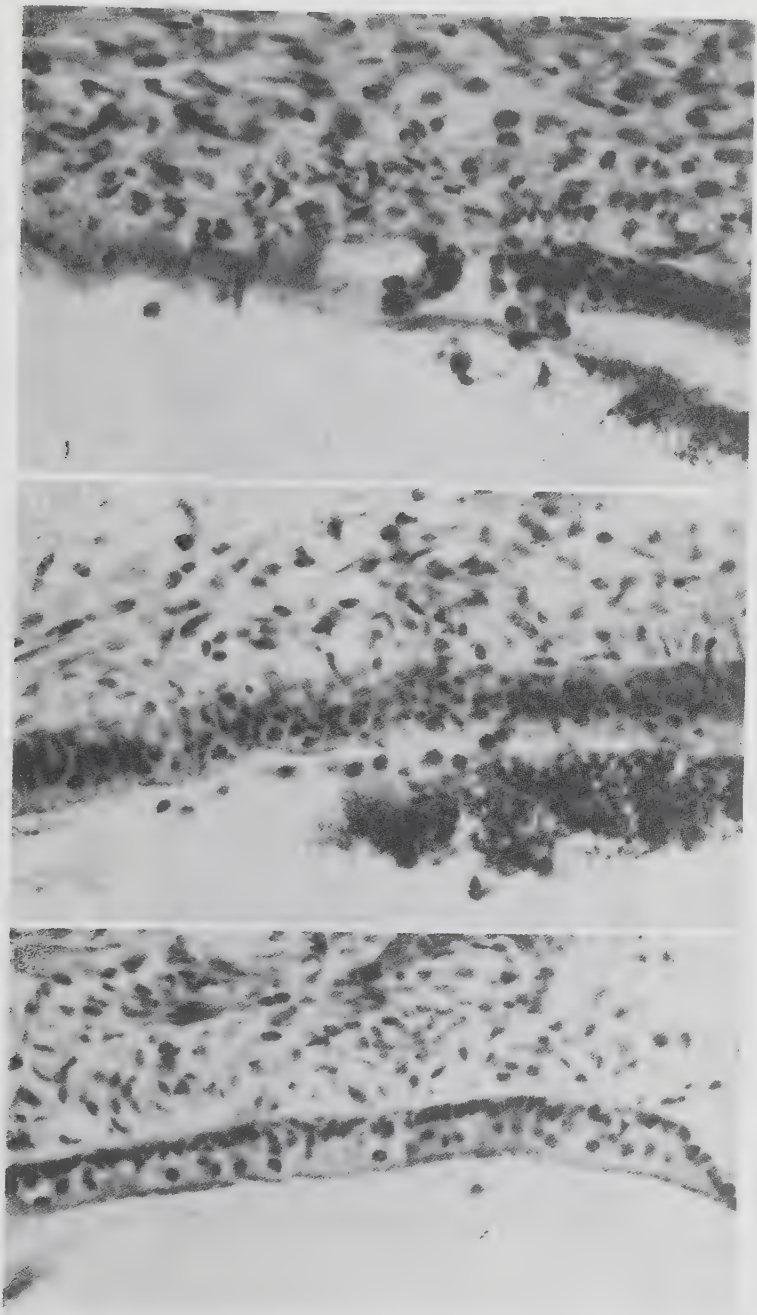


Figure 7 : Section transversale au niveau de la macule utriculaire d'un cobaye qui a reçu une dose totale de 15 gr/kg de Streptomycine.
Remarquer la perte des cellules sensorielles (en haut) aboutissant à la destruction totale de l'épithélium (les deux autres photos).

(d'après F. OSTYN et J. TYBERGHEIN)
Acta oto-laryngologica, suppl. 230-239.

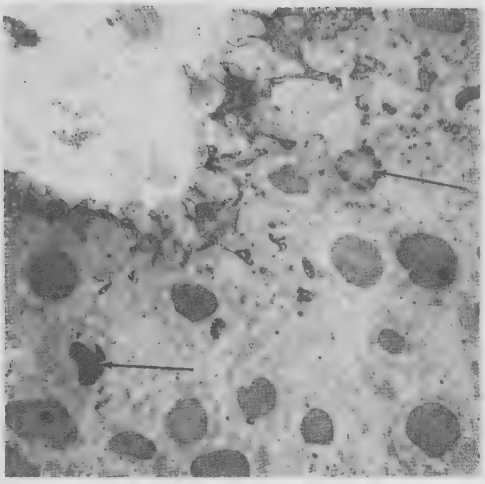


Figure 8 : Macule utriculaire d'un singe. La flèche indique l'altération des noyaux des cellules du type I, la libération de chromatine et la déformation des contours.

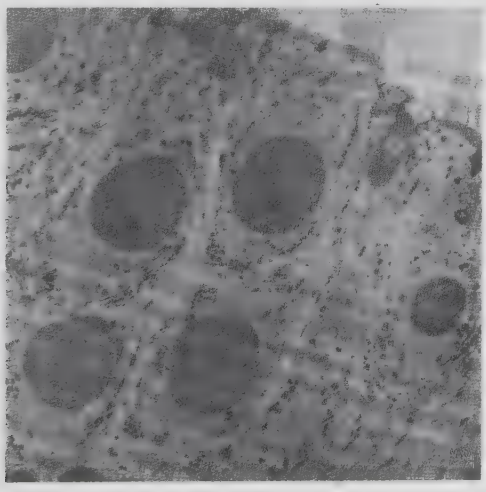


Figure 9 : Par contre, au niveau de la macule sacculaire, on ne remarque aucune anomalie des cellules sensorielles.

(d'après M. NAGABA)
Acta oto-laryngologica 66-1968.

LESIONS CENTRALES.

Si RUEDI estimait que les lésions centrales sont secondaires aux lésions périphériques et que L.E. FLOBERG et ses collaborateurs donnent la priorité aux lésions périphériques, M. HENNEBERT n'a jamais observé de lésions labyrinthiques, il s'agit plutôt et presque toujours de lésions vasculaires au niveau du centre bulbaire.

Les observations de M. MINKOWSKI se rapportant à des sujets humains morts de méningite tuberculeuse traités par la Streptomycine sont en faveur d'une lésion centrale. En effet, les coupes sériées du bulbe montraient une atteinte des noyaux de SCHWALBE et de BECHTEREV. Par ailleurs, il existe un épaississement de la couche épendymaire avec augmentation du nombre des cellules et prolifération névroglique.

J.R. NIELSEN, précisant la nature de la lésion, fait remarquer qu'il s'agit de pycnose nucléaire et de chromatolyse aboutissant à la destruction cellulaire, ce qui amena G. TISSIER, LACIAK et leurs collaborateurs à se demander si les lésions observées étaient imputables au processus méningitique tuberculeux ou à la Streptomycine ; CHRISTENSEN n'a remarqué, chez des cobayes soumis à des injections de Streptomycine, aucune anomalie des cellules sensorielles du labyrinthe postérieur. Par contre, il est formel quant à la dégénérescence des noyaux vestibulaires. Les mêmes conclusions sont rapportées par WINSTON et LERVEY sur des chats : ils ont remarqué des phénomènes de pycnose suivis de raréfaction cellulaire et une réaction gliale au niveau des noyaux de DEITERS, des noyaux triangulaires et dentelés, du tubercule acoustique et du corps trapézoïde.

ORMEROD, E. M. WHETNALL et A.A. LUCAS ont décelé sur un matériel d'autopsie des oedèmes tuberculeux dans la capsule de la VIIIème paire crânienne. JANTHO nie absolument le rôle de la méningite tuberculeuse dans la génèse des troubles vestibulaires qu'il met uniquement sur le compte de l'antibiotique. G. ROSSI et OLIVIERA A. ont remarqué l'atteinte des structures neuro-épithéliales de l'appareil vestibulaire, parallèlement à une participation des structures rhombo-encéphaliques, les noyaux des autres nerfs crâniens se sont présentés normaux ainsi que les différentes connexions.

ETUDE PATHOGENIQUE

Là aussi, les opinions sont multiples et parfois contradictoires. Néanmoins, on peut se permettre d'affirmer que ce sont les éléments du type I de l'organe vestibulaire qui représentent le point d'attaque de la Streptomycine, laquelle emprunte la voie vasculaire et provoque une perturbation dans le mécanisme de production et résorption de l'endolymphe dont la chute de pression aboutit à un envahissement de la périlymphe et la destruction des cellules sensorielles. Pour FRIEDMANN et BIRD (1961), les troubles sont d'ordre enzymatique et incombent aux mitochondries. ARNDT et WERSALL ont attiré l'attention sur le rôle de membrane des mitochondries.

HAMBERGER, FLOBERG et HYDEN d'une part, SPOENDLIEN, ZORINI, etc... d'autre part, pensent que la Streptomycine interfère chez les micro-organismes avec la synthèse des protéines au niveau des ribosomes où les acides aminés sont arrangés suivant le code génétique apporté par le "messager R.N.S." pour former les protéines spécifiques. La transmission du code génétique est perturbée par la fixation de la Streptomycine sur les ribosomes d'où perturbation de la synthèse des protéines, ce qui compromet la vie des organes sensoriels plus précisément le noyau et les ribosomes connus pour être fragiles. Par contre, les fibres nerveuses qui n'ont pas leur propre synthèse de protéines sont plus résistantes ; WESTERHAGEN et W. SCHATZLE, en 1968, ont injecté de la Streptomycine chez le cobaye : ils ont constaté une diminution de l'activité enzymatique des :

- Deshydrogenase succinique, esterase non spécifique, β galactosidase, β glucuronidase et β glucosaminodase.

Cette diminution est plus importante dans les éléments de la crête ampullaire que dans les structures maculaires, et ceci est expliqué aussi par le trouble du métabolisme intra-cellulaire des protéines.

Par ailleurs, ils sont remarqué une augmentation des lipides colorables au SOUDAN B dans les épithéliums sensoriel et transitionnel, indiquant un type dégénératif du changement métabolique. FLOBERG, HAMBERGER et HYDEN ont utilisé 22 cobayes dont 10 comme contrôle : ils leur ont administré 75 à 100 mg de Streptomycine. Pour déterminer la localisation et la quantité des acides ribo-nucléiques et des protéines, ils ont utilisé la méthode de GASPERSON : photographie en ultra-violet et

étude du spectre d'absorption. La comparaison avec les animaux de contrôle montre d'importantes modifications. Après la Streptomycine, la quantité d'acides nucléiques dans les cellules ganglionnaires diminue au point de n'être plus mesurable. Dans les cellules du noyau de DEITERS, la diminution est moindre, la Streptomycine agit comme inhibiteur de la formation de ces acides, inhibiteur sélectif pour ces neurones, là est la raison des troubles observés. Dans les cellules du nerf cochléaire, il semble qu'il y ait des altérations qui ne sont pas du même ordre de grandeur. Ailleurs, on n'en trouve rien.

D'autres facteurs interviennent dans cette pathogénie : nous ne ferons que citer la perméabilité de la membrane cellulaire à l'antibiotique ainsi que celle des mitochondries.

ANAND et DAVIS, en 1960, ont constaté une élimination de nucléotides et d'acides aminés d' E. COLI en présence de Streptomycine sur la membrane.

LANDMAN et BURCHARD, en 1962, travaillant sur des salmonellaes, ont remarqué une augmentation de la perméabilité cellulaire en présence de la Streptomycine, ce qui les amena à conclure que le site d'action de cet antibiotique est la membrane bacillaire, c'est le mécanisme qui se produit au niveau des cellules sensorielles du vestibule.

Des nombreuses théories sur le mode d'action toxique des antibiotiques du groupe aminoglucoside, aucune ne peut expliquer pourquoi exclusivement l'oreille interne et le rein sont atteints, alors que tous les autres organes ne le sont pas. On se contente d'admettre que les cellules de l'oreille interne présentent envers ces substances une sensibilité spécifique. Par ailleurs, les antibiotiques du groupe des aminoglucosides s'accumulent dans les liquides labyrinthiques, cette rétention et cette concentration dues à une mauvaise élimination par défaut de perméabilité cellulaire ont sûrement une relation avec l'ototoxicité.

Dans ce contexte, on a cherché si des substances comme l'acide panthoténique ou l'ozothine qui, prétendûment, doivent diminuer la toxicité des antibiotiques streptomyciniques, ont une influence sur l'écoulement en fonction du facteur concentration-temps des antibiotiques du groupe aminoglucoside. D'après cette étude, on doit accepter que l'effet de protection de ces substances est vraisemblablement basé sur la diminution de la concentration, aussi bien dans le sérum que dans l'oreille interne. Cette protection n'est pas parfaite car les observations d'ototoxicité des aminoglucosides se multiplient de jour en jour, qu'il s'agisse de Streptomycine, de dihydrostreptomycine, de gentamycine ou de kanamycine.

P. MOUNIER-KUHN, HAMBERGER et d'autres auteurs incriminent les altérations de la barrière hemo-dynamique dans la génèse des troubles vestibulaires. Normalement, cette barrière exerce une action protectrice sur les fines structures de l'oreille interne en assurant la constance du milieu qui les baigne et qui permet leur nutrition.

ETUDE CLINIQUE

Un certain nombre de facteurs interviennent dans la toxicité vestibulaire de la Streptomycine :

- La dose et la durée du traitement.
- L'âge.
- La voie d'administration.
- Les facteurs individuels.
- La nature de la Streptomycine :
  - sulfate de Streptomycine
  - dihydrostreptomycine
  - panthoténate de Streptomycine

ROLE DE LA DOSE.

Des faits cliniques ont été très éloquents, notamment ceux de GLORIG et WASCHINGTON qui faisaient varier la dose de Streptomycine de 2 gr/j à 3 gr/j et qui ont vu le pourcentage des troubles cochléo-vestibulaires passer de 13 à 22 %.

L'injection quotidienne présente plus de risques que l'injection bi-hebdomadaire.

O.P. MOFFIT, R. FIELD et W.B. NORMAN pensent que 2 à 3 gr donnent pratiquement toujours au bout d'un mois des troubles vestibulaires ; avec 1 gr/j, ces troubles ne représentent que 4 % au bout de 2 à 3 mois.

Les conclusions de G. LANGE, en 1968, concernant la relation durée d'administration de Streptomycine et lésions histologiques des cellules sensorielles de la crête sont très démonstratives. En effet, après 30 jours d'injection de 250 mg de Streptomycine, la moitié des cobayes présente une atteinte bilatérale au test calorique, sur 50 % des cellules ciliées, des lésions sont visibles ; 50 % pas de lésion à la microscopie optique. Au bout de 30 jours de traitement, les lésions sont irréversibles et l'épithélium est complètement détruit.

G. JOLICOEUR prétendait qu'un traitement à long court, à faible dose, entraîne autant de dommage qu'un traitement de courte durée, à dose plus élevée.

H. HERTZ, J.A. O'CONNOR, J. HEIN, GRIMALDI, G. ASCHAN ont proposé une dose de 4 mg/kg/j, mais cette estimation est relative car plusieurs facteurs interviennent, en particulier l'âge ; la prédisposition individuelle, le terrain, l'atteinte antérieure du rein et du foie et pourquoi pas du vestibule, sensibilité familiale particulière à l'antibiotique en question.

BARRE, L.E. FLOBERG, C.A. HAMBERGER et H. KOCK sur un groupe de 128 malades, dont 25 enfants, les malades qui ont reçu moins de 20 gr n'ont généralement pas de troubles sauf en cas de lésions rénales. Mais, au-dessus d'une dose totale de 20 gr, les troubles sont communs, surtout si la dose quotidienne excède 1 gr. Quatre malades atteints de MENIERE ont reçu 3 gr/j : les malades ont vu apparaître des troubles et disparaître après 3 semaines.

ROLE DE L'AGE.

H. GREVEN (Znchrf. Laryngol. 1953) a remarqué un pourcentage de 80 % chez l'enfant contre 66 % chez l'adulte. L'enfant compense aisément les troubles mais il y est particulièrement sensible.

Par contre, LACIAK et TRONCZYNBKA estiment qu'il y a beaucoup plus de troubles vestibulaires chez l'adulte que chez l'enfant parmi leurs observations, et ceci a été confirmé par les épreuves labyrinthiques.

MONTANDON avait remarqué que, chez l'enfant, la symptomatologie fonctionnelle est généralement peu marquée, mais les troubles objectifs existent et sont fréquents.

Tous les auteurs semblent d'accord pour affirmer que le pourcentage d'atteinte vestibulaire semble plus élevé chez les sujets âgés déjà porteurs d'un état vasculaire défaillant et d'organes sensoriels séniles.

La voie I.R. utilisée autrefois a causé des accidents gravicimes, TODOROVITCH, H. BRISSAUD, après injection sous-occipitale ont remarqué que les malades accusaient un vertige accompagné de nystagmus.

LES AUTRES FACTEURS.

Il semble que le sexe ne joue aucun rôle dans la toxicité vestibulaire de la Streptomycine.

- Nous ne ferons que citer la fréquence élevée des accidents vestibulaires dus aux impuretés de la Streptomycine des premières années de son utilisation dans la tuberculose.

- Enfin, le sulfate est plus toxique que le panthoténate de Streptomycine.

- CONNEWAY et BIRT (Brit. Med. J. 1965) ont attiré l'attention sur les effets vestibulaires de la Streptomycine chez la femme enceinte.

Les conclusions sont que l'ototoxicité n'est pas apparue en rapport avec la dose totale de Streptomycine administrée à la mère ni avec l'âge de la grossesse. Cependant, l'administration quotidienne du produit peut être un facteur aggravant.

- La vulnérabilité vestibulaire individuelle a été notée par AUBRY chez 2 malades ; il a retrouvé une aréflexie vestibulaire totale après des doses minimes de 20 à 25 gr alors que H.E. BRISSAUD retrouve une intégrité vestibulaire totale chez certains malades après 450 gr de Streptomycine.

- STUPP et plusieurs auteurs pensent que les sujets porteurs d'insuffisance rénale sont plus prédisposés que les autres aux troubles vestibulaires lors d'un traitement par la Streptomycine, ceci s'explique par une augmentation de la concentration de l'antibiotique toxique au niveau de l'oreille interne.

CLINIQUE.

Il s'agit d'un syndrome labyrinthique, périphérique, dissocié, endolabyrinthique de type destructif. Le début est variable, chez un malade atteint de tuberculose viscérale le plus souvent pulmonaire qui a eu une dose de Streptomycine le plus souvent importante. Les troubles vestibulaires vont évoluer en plusieurs phases.

La période de latence est très variable : de 1 à 3 mois, selon les sujets et les facteurs étiologiques énumérés précédemment.

Elle est suivie d'une phase aiguë : avec vertige important, parfois nausées et vomissements, ce qui impose la cessation du traitement. Les acouphènes sont inconstants.

La 3ème phase subaiguë est caractéristique par ses troubles de l'équilibre : où on met en évidence l'aréflexie vestibulaire.

La dernière phase de récupération n'est pas obligatoire : parfois, le malade récupère normalement, d'autrefois, il persiste des troubles de l'équilibre à titre de

séquelles. Quoiqu'il en soit, la lésion elle-même est irréversible, dans certains cas, au niveau de l'organe sensoriel. C'est le phénomène de compensation centrale qui corrige les troubles fonctionnels au bout de un à deux mois.

LES SIGNES SUBJECTIFS.

Il peut s'agir de vertige vrai avec sensation rotatoire des objets, parfois sensation pseudo-ébrieuse ou autre impression de déséquilibre, à type de translation verticale ou horizontale. Ces troubles sont déclenchés ou exagérés par les mouvements, soit de la tête, du tronc ou le simple passage de la station assise à la station debout. Des malades peuvent signaler des céphalées, des nausées, des vomissements, des troubles visuels (GARDERES) : les objets apparaissent flous.

Dans l'une de nos observations, une malade se plaignait de perte de connaissance très brève sans signe de comitialité.

SIGNE NEGATIF IMPORTANT.

L'audition est normale. Chez quelques-uns de nos malades, nous avons trouvé une chute vers les aigus, mais il s'agit, soit de sujets âgés, soit de malades travaillant dans le bruit depuis longtemps.

Chez une de nos malades, on ne retrouve à l'interrogatoire aucun trouble subjectif ; pourtant, l'examen clinique et l'enregistrement E. N. G. étaient très instructifs puisque l'un et l'autre révélaient une hyporéflexie vestibulaire bilatérale.

MONTANDON, dans un groupe de malades adultes sans troubles fonctionnels, a observé 20 cas d'hyporéflectivité dont 4 très importants et 3 cas d'aréflexie sans aucun vertige.

L'INTERROGATOIRE.

L'interrogatoire occupe une place de choix dans cette pathologie ; il sera complet et minutieux, on s'enquête sur la notion de dose, durée du traitement, l'âge du sujet, ses antécédents. En ce qui concerne les troubles fonctionnels, "les symptomes sont les réponses à nos questions". (LACAN).

L'EXAMEN.

est souvent effectué en dehors de la période initiale. Le nystagmus spontané n'est ni fréquent, ni constant, mais difficile à saisir ; il est le plus souvent bilatéral horizontal plus qu'horizontal rotatoire.

L'épreuve de ROMBERG met en évidence des oscillations statiques que certains auteurs (BROWN & HINSHAW) ont comparé au balancement des animaux de laboratoire labyrinthectomisés ; il n'y a pas de marche en étoile, il s'agirait plutôt de marche hésitante pseudo-ébrieuse. Quoiqu'il en soit, les troubles de la station debout et de la marche sont inconstants, souvent majorés à l'obscurité. L'épreuve des index est fréquemment négative car la lésion est bilatérale. Dans 10 % des cas, selon VIEL & BROWN, elle serait due à l'inégalité de la lésion d'un côté par rapport à l'autre.

Si l'examen clinique vestibulaire n'est pas très évocateur de l'ototoxicité de l'antibiotique en question, les épreuves complémentaires comptent parmi les signes les plus importants du diagnostic.

- LE BARANY : épreuve chaude et froide. L'irrigation de chaque oreille à 5 mn d'intervalle, révèle une hypoexcitabilité labyrinthique bilatérale, voire une aréflexie plus ou moins totale en augmentant progressivement la quantité d'eau et en diminuant sa température.

  Certains auteurs insistent sur les discordances des résultats entre les épreuves calorique et galvanique. Cette dernière est le plus souvent normale. Les mêmes constatations ont été faites par DE KLEYN et VAN DIENSE chez l'animal.

  INGELSTEDT et WALANDER attribuent un mauvais pronostic à une épreuve galvanique positive. Cette même épreuve, si elle était normale, serait en faveur d'une localisation périphérique de la lésion.

- l' E.N.G. : Chez la plupart de nos malades, en dehors de l'épreuve habituelle de BARANY, nous pratiquons systématiquement un enregistrement électro-nystagmographique avec épreuve pendulaire rotatoire ou calorique. Son caractère strictement objectif, sa sensibilité, joints à l'impossibilité de simulation, en font justement toute la valeur. Mais, en aucun cas, cet examen seul ne doit permettre le diagnostic. Il présente un triple intérêt :

1° - Il met en évidence la souffrance vestibulaire :

a) Apparition d'irrégularités dans l'amplitude, la cadence, la forme

des ondes et leur rythme général avec phénomène de balancement entre les deux côtés.

b) La diminution progressive de l'amplitude aboutit à un tracé plat ; "tracés déserts" de GREINER et CONRAUX.

c) L'augmentation de la fréquence des grapho-éléments réalise un aspect de petite écriture.

d) Existence de phase de latence d'importance croissante avec l'évolution des lésions.

2° - Il permet parfois d'établir un diagnostic topographique :

α - les éléments en faveur d'une lésion périphérique sont :

a) des altérations quantitatives (durée, nombre, fréquence des secousses nystagmiques), écriture peu ample : tracés n° 7 & 8, évoluant vers un tracé désertique : n° 6 & 10.

b) l'existence d'un recrutement vestibulaire (rare dans nos observations car les lésions sont symétriques).

c) le phénomène de compensation ou phénomène de RUTTIN.

d) pas d'atteinte du seuil nystagmique (d'après GREINER).

β - par contre, le tracé anarchique est en faveur d'une lésion centrale ; il s'agit d'une altération qualitative au niveau de la secousse nystagmique.

Il existe un trouble du rythme : dysrythmie (permanente ou en salve), arythmie (tracé désarticulé ou désorganisation du "pattern" (tracé n° 3). Les inhibitions brèves (pauses) ou prolongées (blocage) de la réponse nystagmique (tracé n° 3).

3° - Enfin, l' E.N.G. pendulaire constitue un document précieux permettant de juger l'évolution en comparant les différents tracés.
Certains voient en cette épreuve une possibilité de rééducation des vertigineux mais ce n'est là qu'une hypothèse.

L'audiogramme pratiqué d'une façon systématique est le plus souvent normal, cependant, MONTANDON, HENNEBERT et DIN ont rapporté parmi leurs observations quelques cas d'hypoacousie.

Pour notre part, le déficit auditif qu'on a remarqué est mis sur le compte du bruit et de l'âge...

EVOLUTION.

Il existe plusieurs modalités évolutives des lésions vestibulaires. Si tous les auteurs étaient d'accord pour affirmer que les organes sensoriels sont fragiles et que leur lésion est irréversible, ils n'en pensent pas moins que, cliniquement, les troubles sont corrigés par un phénomène de compensation.

Si les lésions étaient minimes au niveau de l'épithélium sensoriel, les signes cliniques reviennent à la normale, telle est l'évolution dans 60 % des cas environ. Par contre, si elles étaient plus importantes et ceci dans 35 % des cas à peu près, aucun retour à l'état antérieur n'est à espérer. Pour JANTHO, il n'y avait dans ses observations qu'un seul cas où il n'y a eu aucune compensation. Les 5 % restant des malades correspondent à un traitement prolongé, ils restent de grands désiquilibrés, il s'agirait de paralysie labyrinthique.

La compensation est de type central, elle est plus facile, elle est évidente chez les sujets jeunes, indemnes de toute atteinte vasculaire sénile ou dégénérative des voies et centres vestibulaires.

La vulnérabilité à la Streptomycine est plus importante et le phénomène de compensation rare chez les sujets dont le vestibule a été fragilisé par une lésion antérieure toxique, infectieuse, traumatique ou vasculaire. Ce n'est point l'avis de tous les auteurs.

Par ailleurs, la compensation appelée encore phénomène de RUTIN n'est possible que lorsqu'il y a une intégrité totale des centres nerveux, et de leurs différentes connexions.

TRAITEMENT

D'abord préventif

Consiste à surveiller tous les malades soumis à une thérapeutique à base de Streptomycine. A partir d'une dose totale de 30 gr, il faut pratiquer systématiquement :

- un audiogramme
- un examen clinique vestibulaire renforcé par :
    - une épreuve de BARANY
    - un E.N.G. avec épreuve calorique, pendulaire ou rotatoire.

même si le malade n'a accusé aucun trouble vestibulaire subjectif.

Certes, le bilan ne doit, en aucun cas, faire arrêter une thérapeutique jugée par ailleurs impérative, mais son intérêt est de nous permettre de prévoir un traitement, ne serait-ce que symptomatique à ce stade.

Jusqu'en 1956, toutes les tentatives effectuées afin de réduire la toxicité de l'antibiotique, étaient soldées par des échecs. C'est en reprenant systématiquement l'étude expérimentale des substances de protection de l'ectoderme que H. KELLER, W. KRUPPE, H. MUCKTER, H. SOUS ont vu s'affirmer l'action détoxicante de l'acide panthoténique sur la Streptomycine.

Il faut remarquer que l'acide panthoténique n'agit qu'au niveau de l'antibiotique en question et n'a aucune action sur la cellule sensorielle.

Enfin, il ne semble pas qu'il y ait de protection par l'ozothine; d'après G. LANGE, ce produit a été abandonné au profit du précédent.

Le Traitement curatif

Nous amène à survoler les essais thérapeutiques qui appartiennent à l'histoire,

comme l'utilisation du B.A.L. par KLUYSKENS et VAN LINDT et beaucoup d'autres contemporains, sans succès.

Des complexes vitaminiques A et B et des vasodilatateurs décevants parfois, il ne faut en attendre qu'une action palliative car on n'ignore pas les écueils de la thérapeutique dans les syndromes neurologiques de type destructif, où les lésions ont un haut potentiel, évolutif, irréversible et c'est le cas de système sensoriel de l'organe de l'équilibre.

Par contre, il faut rappeler, et à juste titre d'ailleurs, que le traitement d'une diathèse comme l'athérosclérose, l'arthrose cervicale, l' H.T.A., etc... permet un certain confort pour ces malades angoissés dont l'activité est de plus en plus réduite.

Il ne faut pas perdre de vue la place importante qu'occupe le traitement symptomatique à base d'antivertigineux.

Enfin, on assiste actuellement à un recul de la tuberculose grâce à la vaccination par le B.C.G. Par ailleurs, l'utilisation du panthoténate de Streptomycine a nettement réduit la toxicité vestibulaire.

CONCLUSION

L'efficacité des antibiotiques de relais, du groupe des aminoglucosides, tels que la streptomycine, la dihydrosptreptomycine, la kanamycine, la néomycine, la soframycine, la gentaline, ne doit pas faire perdre de vue la toxicité possible de ces médicaments pour le labyrinthe.

De nombreuses études anatomo-pathologiques conduites en Microscopie optique et en Microscopie électronique ont permis d'objectiver, d'une manière précise, l'existence de lésions périphériques au niveau des récepteurs sensoriels vestibulaires, mais l'existence de lésions centrales est également possible.

Actuellement, tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que les lésions sont périphériques au niveau de l'épithélium sensoriel du vestibule.

La thérapeutique des accidents vestibulaires provoquée par la Streptomycine ou les autres aminoglucosides reste aléatoire.

Des phénomènes de compensation sont heureusement observés qui limitent les séquelles des lésions vestibulaires lorsqu'elles existent. Mais, il est préférable de ne pas compter sur cette éventualité, une prévention de ces accidents est souhaitable. Il faudra savoir tenir compte des facteurs favorisants de l'ototoxicité des antibiotiques (atteinte rénale en particulier). Enfin, le perfectionnement des méthodes d'investigation vestibulaire permet de dépister, dès leur apparition, les premiers signes de souffrance des récepteurs sensoriels.

L'utilisation systématique de ces méthodes de dépistage précoce, devrait permettre d'éviter l'apparition de lésions vestibulaires graves et irréversibles qui peuvent avoir des conséquences sévères sur l'avenir, social ou professionnel, de certains malades.

BIBLIOGRAPHIE

Afin de limiter le nombre important de références bibliographiques, nous n'avons volontairement cité que celles publiées entre 1949 et 1971. Les publications antérieures à l'année 1949 sont judicieusement rapportées par l'article de A. SOULAS, P. MOUNIER-KUHN, H. GUILLON et G. ARNAUD au Congrès d' O.R.L. de 1949.

- ACHACHE R. : "Corrélations audiométriques et électro-nystagmographiques dans les affections cochléo-vestibulaires périphériques". J. Franç. oto-rhino-laryng., T. 17, n° 8, p. 627-732, 1968.

- ARDOUIN P., Saft. L. u., jobard, P., : "Etude électro-physiologique de l'ototoxicité de certains antibiotiques. Acta Otolaryng. (Stockolm), 56, p. 106-112, 1963.

- ARDOUIN P. : "Au sujet de l'ototoxicité de certains antibiotiques de relais". 5e Sympos. Bristol : Antibiothérapie de relais et tuberculose pulmonaire, p. 96-146, 1965.

- ARONSON, J. Meyer, W.L. u. Brock, T. D., : "A molecular model for chemical and biological differences between streptomycin. Nature, 202, 555, 1964.

- AUBRY M. & P. PIALOUX : "L'étude des accidents neurologiques des médications récentes. - V - Les accidents cochléo-vestibulaires des médications antibiotiques". (XXIIIème Réunion Neurol. Intern. Paris 2/3.6.59), p. 184, 1959.

- AUBRY M. & P. PIALOUX : "Les séquelles cochléo-vestibulaires de la méningite tuberculeuse". Revue neurologique. 90, n° 6, p. 771-792, 1954.

- BALDISSINI G. et CAMPUS G. : "Sulle effeto audiotossico del solfato di streptomicina". Arch. Ital. Otol., T. 73, n° 3, p. 303-316, 1962.

- BARONI, V., Zanzucchi, G. u. Masera, N., : "Richerche spérimentali nel niccione sulla diffusione della streptomicina alla linfa labirintica. Arch. Tisol., 5, 1950.

- BECK Ch., Hoffman M. et al. : "Restriction of ototoxie effect streptomycin". Eye, ear, nose threemonthly. T. 49, n° 1, p. 13-15, 1970.

- BENHAMOU E. & J. SITBON : "Labyrinthe et Streptomycine". (Ann. d'oto-laryngologie, 66, 6, p. 267-280), 1949.

- BERG K. : "The toxic effect of streptomycin on the vestibular and cochlear apparatus. An experimental study on rats". Acta. Otolaryng., Suppl. 97, 5, 1951.

- BERNIER J.J. et Collaborateurs : "Action du panthoténate de sodium sur les vertiges". Note préliminaire. Soc. Fr. de Neuro. Séance eu 1er mars 1956. Presse Médicale 64, 30, p. 309, 1956.

- BERTONI R. : "L'électronystagmographie pendulaire (E.N.G.). Son intérêt, ses indications. - Rev. cps santé armées, 11, n° 2, p. 217-222, 1970.

- BLOCH A. & J. ZHA : "Remarques sur la streptomycinothérapie en O.R.L. Incidents et accidents cochléo-vestibulaires au cours du traitement." (Ann. oto-laryng., 67, 7, p. 481-486, 1950.

- BRIGHAM, R.S.u. Nielsen, J.K. : "The effect of calcium panthoténate on the acute and chronic toxicity of streptomycin and dihydrostreptomycin in mice." Antibiot. Chemother N.Y. 8, p. 122-129, 1958.

- CADA K. et Al. : "Die streptomycinkonzentration mit. und Ohne Ozothin im Blut und in der Perilymphe des Meerschweinchens". Z. Laryng. Rhinol., 1.47, n° 12, p. 929-932, 1968.

- CALICETTI G. et PASTOULLI R. : "Effeti toxiciti della streptomycina sull VIII pario." L'oto-rhino-laryngologie italiano 19, n° 5, p. 349-363, 1951.

- CATALANO, G.B., u. Madonia, T. : "Ulteriore contributo specimentale sulle lesioni istologiche labyrinthiche da streptomycina". Clin. Oto-rhino-laryng. (Roma), 8, 51, 1956.

- CAUSSE R. : "Action toxique vestibulaire et cochléaire de la streptomycine du point de vue expérimental". Ann. d'O.R.L., 66, 10-11, p. 518, 1949.

- CHILD, K.J., Davis, B.. Schatpe, H.M. and Tomich, E.G. : "Toxicology studies on the sulfates and pantothenates of streptomycin and dihydrostreptomycin". Antibiot. Ann., p. 574-580, 1956-1957.

- CHRISTENSEN, E., Hertz, H., Riskaer, N. u. Vraa-Jensen, G., : "Experiments on the neurotoxy effect of streptomycin and desoxyribo-nuclease in the study of variations in the prosperties of a bacterial virus". J. Biot. Chem. 166, p. 393, 1950.

- CHRISTENSEN : "History investigation in chronic stryptomycin toxicity". Ann. of O.R.L., p. 343, 1961.

- COX, E.C., White, J.R.u. Flaks, J.G. : "Streptomycin action and the ribosome". Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 51, 703, 739, 1964.

- CUTU G. : "Electronystagmography in the vestibular syndrome caused by streptomycin". Rev. Med. Chir. Sec. Med. Nat. Iasi 75.71.6, janv. mars (Roumanie) 1971.

- DARROUZET, J. and STOLLER, F.M. : "Les otopathies toxiques. Etude histologique au microscope à contraste de phase". Rev. Laryng. (Bordeaux) 86, p. 599-615, 1965.

- DAVIES, J. Gilbert, W.u. Gorini, L. : "Streptomycin suppression, and the code". Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash) 51, p. 883-890, 1964.

- DAVIES, J. Gorini, L.u. Davis B.D., : "Misreding of RNA codeword induced by aminoglycoside antibiotics". Molec. Pharmacol., 1, p. 93-106, 1965.

- DECROIX, G. CROISIER, J. et LEROY L. : "Etude comparative de l'oto-toxicité des antibiotiques utilisés en phtisiologie". J.F.O.R.L. II : 3, p. 291-309, 1962.

- DE KLEYN et VAN DIENSE J.B. : "Influence of some streptomycin on vestibular system". Acta. oto-laryng., 38 p. 1-3-7, 1960.

- DELLWEG H. : "Neuere Aspekte zur Wirkungsweise einiger Antibiotika". Dish. Med. Wschr., 91, p. 1697-1701, 1966.

- DES ANTELS F. : " Comparison of neurotoxicity of the sulfate and panthotenate salts of streptomycin". Trans. 18th Conf. Chemother. Tuberc. (St-Louis), p. 138-149, 1959.

- DUCROT E., Leau, O. u. Cosar, C., : "Protective action of panthoteni acid against toxic effects of streptomycin and dihydrostreptomycin". Antibiot. Chemotherap. (N.Y.), 404, 1956.

- DUVALL A. J. et WERSALL J. : "Site of action of streptomycin upon inner ear sensory cells". Acta. oto-laryng. (Stockolm), T. 57, n° 6, p. 581-598, 1964.

- ECKEL, W.u. Altenburger, K., : " Streptomycinschäden des Ohres". Verl. J.A. Barth. Leipzig, 1960.

- EDENS E. : "The ototoxicity from a combination of equal parts of streptomycin and dihydrostreptomycin". Pract. oto-rhino-laryng., T. 29, n° 2, p. 147-148, 1967.

- EIVAZOV A.A. : "The influence of streptomycin on the vestibular and auditory function in tuberculous patients". Vestn. oto-rhino-laryng., T. 30, n° 3, p. 24-29, (en russe), 1968.

- ELIN DM et Al. : "Toxic effect of preparations of the streptomycin series on cochlear and vestibular function". VOENNOMED ZH 4, p. 82-83, (Russie), App. 1970.

- ENGSTROM H. : "Microscopic anatomy of the inner ear". Acta. oto-laryng. (Stockholm), 40, p. 6-22, 1951.

- ENGSTROM H. : "The innervation of the vestibular sensory cells". Acta. oto-laryng. (Stockholm), Suppl. 163, p. 30-40, 1960.

- ERLANSON P. & A. LUNDGREN : "Ototoxic side effects following treatment with Streptomycin, Dihydrostreptomycin, and Kanamycin. Connection with dosage and renal function ; preventive measures". (Acta. Med. Scandinavica, 176, 2, p. 147-163, 1964.

- FABIAN G. : "Hörschäden nach streptomycin behandlerny". H.N.O. 6, p. 100-104, 1957.

- FAIRBANKS D., SHIMIZU H. et Collaborateurs : "Unilateral vestibular ablation with streptomycin". Arch. Oto-laryng., 93, 6, p. 590-596, 1971.

- FAFROWICZ B., KLINKE R. and STANISZEWSKI L. : "The effect of streptomycin on labyrinthine chronaxy in people affected by pulmonary tuberculosis". Roczn. pom. Akad. Med. Swierczewskiezo, 12, p. 433, 1966.

- FEMENIC B., SUBOTIC R : "Beitrag Zur ototoxischen Wirkung des Streptomyzins". Mschr. Ohrenheilk., 104, 11, p. 502, 1970.

- FLOBERG, L., Hamberger, C.A.u. Hyden, H., : "Inhibition of nucleic acid production in vestibular nerve cells by streptomycin". Acta. Oto-laryng. Suppl. 75, p. 36, 1949.

- FRIEDMANN, J.u. Bird, S., : "The effect of ototoxic antibiotics and of penicillin on the sensory areas of the isolated fowl embryo tocyst in organ cultures : an electron microscopic study". J. Path. Bact., 81, p. 81-90, 1961.

- GALIOTO G.B. : "Cochleo vestibular lesions caused by high daily doses of streptomycin for very short periods". Oto-rhino-laryng. ital. 23, p. 151-165, 1965.

- GARFIELD J. W. & Al. : "The auditory vestibular and renal effects of capreomycin in humans". ANN NY SCI 135, p. 1039-1046, 20 Apr. 1966.

- GILLAM, G.M.C., ARCHARD, J.C. and DUNN, B. : "The ototoxicity of streptomycin and dihydrostreptomycin". Tubercle (Edinb.), 4613, p. 256-261, 1965.

- GOTTESBERGE A., MEYER et Al. : "Streptomycin level in perilumph in man". Acta. Oto-laryng. (Stockholm), 67, p. 171-176, Février-Mars 1969.

- GOZDZIK-ZOLNIERKIEWICZ T. : "Outer and inner hair cells in streptomycin poisoning". Laryngoscope (St-Louis), T. 79, n° 1, p. 125-133, 1969.

- GRAF K. : "Histologische Veränderungen des Innenohres nach Behandlung der Meningitis tuberculosa mit streptomycin". Acta. oto-laryng., 39, p. 121, 1951.

- GRABIEL A. et Al. : "Streptomycin in Meniere's disease". Arch. oto-laryng. 85, p. 156-170, 1967.

- GREINER G. : "Vestibulométrie clinique" par G. GREINER, C. CONRAUX et M. COLLARD avec la collaboration de F. BASSEPES et Al., Paris, Doin, p. 355, ill. 1969.

- GREINER et Collaborateurs : " Tracés désert". Confin. neurol. p. 224-226, 1962.

- GREVEN H. : "Die toxishe Wirkung von Streptomycin auf den cochlear und vestibular apparat. Zeitschriff für laryngologie . Rhinologie, otologie, 32-2, p. 109-117, 1953.

- GUILLON H. : "Accidents neuro-toxiques de la streptomycinothérapie facteurs limitant les accidents". (Sem. Hôp. Paris, 19, p. 857-863), 1950.

- HAMBERGER, C.A., Hyden H.u. Koch, H., : "Streptomycin bei der Meniere'schen Kranskheit". Arch. Ohr. Nas. Kehlkopfheilk., 155-667, 1949.

- HAMERSHA H. : "Electronystagmography and the caloric test". - International congress of oto-rhino-laryngology, n° 9. Mexico. - Abstracts - Amstardam. Excerpta medica, p. 37, 1969.

- HANSON H. : " The treatment of endolymphatic hydrops (Meniere's disease) with streptomycin". Ann. Otol. 60, p. 676-691, 1951.

- HARADA Y. et Al. : "Action of streptomycin, dihydrostreptomycin, neomycin and kanamycin on the ampullar receptors of the frog". Acta oto-laryng. (Stockholm), T. 64, n° 4, p. 327-337, 1967.

- HAWKINS, J.E., Jr.u. Lurie, M.H., : "The ototoxicity of streptomycin". Ann. otol., 61, p. 789-806, 1952.

- HAWKINS, J.E., Jr. Wolcott, H. u. O'Shanny, W.J., : " Ototoxic effects of streptomycin and dihydrostreptomycin pantothenates in the cat". Antibiot. Ann. p. 554-563, 1956-1957.

- HECK W.E., LYNCH J.W., GRAVES H.C. : "A controlled comparison of light nerve toxicity of streptomycin and dihydrostreptomycin". The annals of otology, rhinology and laryngology, 62, n° 1, 57, p. 101-106, 1953.

- HENNEBERT : "Traitement par le B.A.L. des intoxications streptomyciniques de l'oreille interne". Les annales d'oto-laryngologie, 70, n° 7, p. 473-480, 1953.

- HOLZ, E., Stange, G.u. Terayama, Y., : "Minderung der Ototoxizität des streptomycins anhand tierexperimenteller Untersuchungen". IV. Internationaler Kongre B. f. Infektionskrankheiten, 1966.

- HOLZ E. et BECK C. : "Decrease of ototoxicity of streptomycin sulfate". Arch. oto-laryng., T. 87, n° 4, p. 359-363, 1968.

- HORAK J. : "The contribution of cupulometry to the prevention of streptomycin intoxication". ACTA UNIV CAROL (MED) (PRAHA), 15, p. 641-660, 1969.

- HURWITZ, C. u. Rosano, C.L., : "Evidence for a streptomycin permease". J. Bacteriot. 90, p. 1233-1237, 1965.

- IGARASHI M., MOLEOD E., GRAYBIEL A. : "Clinical pathological correlations in squirrel monkeys after suppression of semicircular en canal functions by streptomycin sulfate". Acta. oto-laryng. (Stockholm), Suppl. 214, n° 28, p. 196, 1966.

- INGELDSTEDT S. et WALANDER A. : "Effect of streptomycin medication on galvanic reactions". Acta. oto-laryng., 37-6, p. 523-527, 1949.

- L. JANTHO RANTA : "Acoustic and disturbanus following streptomycin. Treated tuberculous meningitis in children". 320015, 38-10, Helsinki 1958.

- JATHO K. : "Vestibuläre Defektzuständ nach streptomycinbehandlung der Meniereschen Krankheil. II. N.O. (Berlin), T. 11, p. 15-18, 1963.

- JOHANSEN : "Discussion on the toxicity of streptomycin". T. 1, 11th, North oto-laryng. compress. OSLO, Acta. oto-laryng., Suppl. 95, p. 182, 1950.

- JOLICOEUR G. : "Les médicaments ototoxiques". Union Médicale. CANADA. T. 95, n° 11, p. 1319-1321, 1966.

- KELLER, H., Krüpe, W., H.u. Mückter, H., : "Versuche zur Toxizitätsminderung basischer Streptomyces-Antibiotika". Arzneimittelforschung, 5, 170, 1955.

  - "Versuche zur Toxizitätsminderung basischer Streptomyces-Antibiotika. 2. Mitteilung. Weitere Beobachtungen in Ergänzung der 1. Mitteilung - Neomycin und Viomycin". Arzneimittelforschung, 6, 61-66, 1956.

  - "Versuche zur Toxizitätsminderung basischer streptomyces-Antibiotika. 3. Mitteilung : Zum Mechanismus der Streptomycin-Vergiftung und ihre Beeinflußbarkeit durch Pantothensäure". Arzneimittelforschung, 6, 585-591, 1956.

- KERHAIOV A.N. . "On streptomycin induced cochleovestibular intoxication" Vestn. Oto-rhino-laring., T. 27, n° 2, p. 30-33, (en russe), 1965.

- KIMMERLE, G. u. Gösswald, R. : "Versuche zur Entgiftung von streptomycin und dihydrostreptomycin". Arzneimittelforschung, 6, p. 379-384, 1956.

- KIMURA, R., LUNDQUIST, P.G. and Wersäll, J., : "Secretory epithelial linings in the ampullae of the guinea pig labyrinth". Acta. oto-laryng. (Stockholm), 57, p. 517-530, 1964.

- KLUYSKENS P. : "L'isonicotinyl-hydrazine et l'appareil cochléo-articulaire". (Congr. Sté belge d'O.R.L. Juin 1958 in Acta oto-rhino-laryngologica Belgica. 7, 1, p. 22), 1953.

- KRAHL P. : "Ototoxische Antibiotica in Ohrentropfen ihre Vorsüge und Gefahren". Arch. Ohr. Nas. u. Kehlk-Heik., T. 182, n° 2, p. 591-593, 1963.

- KRAUS H. & DOENNIG G. : "Cytophotometrische RNA- und Eiweissbestimmungen am häutigen Innenohr des Meerschweinchens als Grandlagen zur Beurteilung des Eiweisstoffwechsels und der Streptomycin Ototoxicität". Arch. Ohr. Nas. Kehlk-Heilk., T. 194, n° 2, p. 551-558, 1969.

- KUSCHINSKY, G., Lüllmann, H.u. Pracht, W. : "Uber den Einfluß von Pantothenatsäure auf die vestibularisschädigende Wirkung von streptomycin". Dtsch. Med. Wschr., 84, p. 364, 1959.

- LACIAK J. et J. TRONCZYNTSKA : "Etat de l'ouïe et de l'appareil vestibulaire au cours des méningites tuberculeuses traitées par la Streptomycine". Revue de laryngologie de BORDEAUX, 1959.

- LANGE G. : "Die quantitative Auswertung von streptomycinschäden des vestibularen Sinnesepithels beim Meerschweinchen mit Hilfe des cytovestibulogramms und der calorischen Errgbarkeitsprüfung". Arch. Ohr. Nas. u. Kchlk. Heilk., T. 192, n° 3, p. 249-257, 1968.

- LANGE G. : "Isolierte medikamentöse Ausschaltung eines Gleichgewichtsorgans beim Morbus Meniere mit streptomycin Ozothin". Arch. Ohr. Nas. u. Kehlk. Heilk., T. 191, n° 2, p. 545-549, 1968.

- LENNHARDT E. : "Zur ototoxicität der Antibiotika". H.N.O. (Berlin), 18, n° 4, p. 96-102, 1970.

- LICHSTEIN, H.C. u. Gilfillan, R.F. : "Inhibition of panthotenate synthesis by streptomycin". Proc. Soc. exp. Biol. Med., 77, p. 459-461, 1951.

- LINDEMAN H.H. : "Regional differences in sensitivity of the vestibular sensory epithelia to ototoxic antibiotics". Acta. oto-laryng. (Stockholm), T. 67, n° 2-3, p. 177-189, 1969.

- LINE, D.H. et Collaborateurs : "Serum streptomycin levels and dizziness tubercle". 51, p. 75-81, mars 1970.

- LULLMANN, H.u., : "Uber die Hemmung der neuromuskulären Ubertragung durch einige Antibiotika". Chemotherapia (Basel), 1, p. 375-383, 1960.

- MARQUARDT. P., u. Ziegler, Z.E. : "Zur Pharmakologie von streptomycinsulfat und Panthotenat". Arzneimittelforschung. 6, p. 213-214, 1956.

- MARTIN W.J. : "The present status of streptomycin in antimicrobial therapy". Med. Clin. North Amer. 54, p. 1161-1172, 12 réf., septembre 1970.

- MASCITELLI-CORIANDOLI E. : "Der Einfluß basischer Antibiotika auf das Coensym A. system". Arzneimittelforschung, 12, p. 597, 1962.

- MASPETIOL R. et SERINGERES Ph. : "Les accidents cochléo-vestibulaires au cours du traitement de la méningite tuberculeuse". Semaine des hôpitaux de Paris, 29, n° 73, p. 3816-3819, 1953.

- McGee TM, Olszewski J. : "Streptomycin sulfate and dihydrostreptomycin toxicity". Arch. Otolaryng., 75, p. 295-311, 1962.

- MEADOW SR : "Vestibular nystagmus in infants and the effect of streptomycin in the neonatal period". DEVELOP MED CHILD NEUROL, 10, p. 317-321, juin 1968.

- MEYER A. : " Altérations du nerf optique et du nerf vestibulaire par la Streptomycine". (Dtsch. Med. Wschr., 53, p. 2335), 1960.

- MEYLER L. : "Streptomycin and not dihydrostreptomycin". Acta. oto-laryng. (Stockholm), T. 83, Suppl. 1, p. 92-94, 1963.

- MISZKE A. : "The toxic effect of streptomycin and dihydrostreptomycin on the internal ear". Poski tyg. Lek., T. 19, n° 35, p. 1327-1329 (en polonais), 1964.

- MOLLARET et BASTIN : "Les rançons des antibiotiques". Rapport au XXXe Congrès français de Médecine. Alger, 1955.

- MOLITOR, H.u. Graessle, O.E., : "Pharmacology and toxicology and antibiotics". J. Pharmacol. exp. Ther., 98-1-60, 1960.

- MOUNIER-KUHN P., Lafon J.C. et Al. : "Etude statistique de la toxicité cochléaire des streptomycines". Ann. oto-laryng. (Paris), T. 81, n° 10-11, p. 655-662, 1964.

- MOUNIER-KUHN P; Despierres G. et Al. : "Etude de la toxicité cochléaire des streptomycines". Rev. tuberculose pneumol., T. 28, n° 4, p. 405-411, 1964.

- MOURIQUAND G., D. DECHAVANNE & J. BONNET : "Les complications cochléo-vestibulaires du traitement de la méningite tuberculeuse par la Streptomycine et la dihydrostreptomycine". (Pédiatrie, 7, 1, p. 7-14), 1952.

- MUCKTER H. : "Zur Pharmakologie der basischen streptomyces-Antibiotika". Antibiotika et Chemotherapia Sep. Vol. 9, Basel und New-York : S. Karger, 1961.

- MUSEBECK K. : "Zum Wirkungsmechanismus der Streptomycin Vergiftung des ohres". Arch. Ohr. Nas. Kehlkopfheilk., 182, 583, 1963.

- MURAVEISKAYA V.S. : "Determination of streptomycin, dihydrostreptomycin, colimycin, and monomycin il labyrinth fluid of guinea pigs". Antibitiki, 10, 245, 1965.

- NAGABA M. : " Electron microscopie study of semicircular canal organs and otolith organs of squirrel sulfate". Acta. oto-laryng. (Stockholm), T. 66, n° 6, p. 541-552, 1968.

- NAUMANN P. : "Zur Behandlung bakterieller Infektionen mit Kombinationspräparaten von streptomycin bzw. Dihydrostreptomycin und Penicillin". Dtsch. Med. Wschr. 91, p. 1152-1157, 1966.

- NEUMAN H. : "Ototoxicity of tuberculostatic antibiotics". OTORHINOLARYNGOLOGIE (BUCUR), 10, p. 289-297, (Rum), juillet-septembre 1965.

- NEUMANN, G.u. Neubert, K., : "Die Sensularien des Innenohres unter der Einwirkung von streptomycin. - Experimentelle Untersuchungen am Cort schen Organ und an der Macula utriculi des Meerschewinchens". Arzneimittelforschung, 8, 63, 1958.

- OBAKA K. : "Case of isolated lesion of the vestibular apparatus in a patient with pulmonary tuberculosis treated by streptomycin". Oto-laryng. Pol. 25, p. 109-111, 1971.

- OSTERBERG A.C. Oleson, J.J. Ynda, N.N. Rauh, C.E., Parr, H.G.u. Will, L.W. : "Cochlear, vestibular and acute toxicity studies of streptomycin and dihydrostreptomycin panthotenate salts". Antibiot. Ann., p. 564-573, 1956-1957.

- OSTYN F. et Tyberghein J. : " Influence of some streptomyces antibiotics on the inner ear of the guinea pig". Acta. oto-laryng. (Stockholm), Suppl. 234, p.5-87, 1968.

- PENMAN, A.C. Dickson, I.u. Miller, J.S. : "Neurotoxic symtoms in streptomycintherapy : apilot trial of treatment with panthotenic acid." Tubercle (London) 38, (6), p. 422-424, 1957.

- PODVINEC S. et STEFANOVIC F. : "Le rôle des facteurs conditionnels de l'oreille dans les effets nocifs de la streptomycine". Ann. Laryng. (Turin), T. 61, n° 4, p. 406-419, 1962.

- [illegible] S. et Mihalievio B. et Al. : "Les effets toxiques de la streptomycine sur le foetus du rat blanc". Congrès français O.R.L., C.R., T. 61, p. 167-171, 1964.

- PRAZIC M. et Al. : " Damages to the vestibular apparatus in children in the course of streptomycin therapy". TUBERKULOZA 19, p. 387-396, jul-Aug 1967.

- PRAZIC M et Al. : " Familial sensitivy to streptomycin". J. Laryngo., T. 78, n° 11, p. 1037-1043, 1964.

- PRESCOTT, B., Kaufmann, G., James, W.D.u. Stone, H.J., : "Means of increasing the tolerated dose of streptomycin in mice". Antibiot. Chemother. (New York), 9, p. 369-375, 1959.

- RADENBACH, K.L.u. Amann, R., : "Medikamentöse Beeinflußbarkeit der akuten Streptomycin-Nebenwirkung". Beitr. Klin. Tuberk., 121, 235, 1959.

- ROHMER F. et GREINER G. : "Troubles cochléo-vestibulaires et Streptomycine". Revue d'oto-rhino-laryngologie 21, n° 5, p. 293-298, 1949.

- REMPT E. : "Streptomycinschäden des Ohres Verlaufbeobachtungen". Z. Laryng. Rhinol., T. 48, n° 7, p. 519-527, 1969.

- REMPT E. : "Observation on the course of ear domage due to streptomycin". Z. Laryng. Rhinol. Osol. 48, p. 519-527, juillet 1969.

- RICCI G., D'AGOSTINO S., G.B. CATALANO : " Troubles auditifs et vestibulaires dans la méningite tuberculeuse traitée par streptomycine". (Medicina (Parme) (1953) 3, p. 601-635, in Zbl. ges. Tbkf. rschg., 67, 1/2, p. 82), 1954.

- ROBSON, J.M. u. Sullivan, F.M. : "Antituberculous drugs". Pharmacol. Rev. 15, p. 169-223, 1963.

- ROBSSON J. M., GOULDING R. : "Discussion on the toxic effect of streptomycin and dihydrostreptomycin on the acoustic and vestibular systems". Proceeding of the Royal Society of Medicine 45, n° 11, p. 777-779, 1952.

- ROSSI G., GARANDO-DAMIANO., de MICHELIS & Collaborateurs : "Surdité et atteinte vestibulaire provoquées par Strepto et Dihydrostreptomycine Etude clinique de 209 cas". Acta Med. Scand., 169, 2, p. 169-180, 1961.

- RUEDI L. : "Therapeutic and toxic effects of streptomycin in otology. Laryngoscope (St-Louis), 61, 613, 1951.

- RUEDI L., Furrer W., Luthy F., Nager G., Tschirren B., : "Further observation concerning the toxic effects of streptomycin and quinine on the auditory organ of guinea pigs". Laryngoscope, 62, 333, 1952.

- SACQUEPEE R. et Y. MASSELOT : "Dépistage préclinique de l'atteinte toxique vestibulaire par l'électronystagmographique pendulaire". Rev. Oto neuro-ophtal. 40, 1, p. 49-60, jan-feb 1968.

- SAGALOVICH B.M. et Krasnov V.A. : "The importance of the organism's sensitization for the apparence of oto-toxic action of streptomycin (en russe). Oto-rhino-laryng., T. 31, N° 2, p. 75-81, 1969.

- SCHUKNECHT H. F. : "Ablation therapy in the management of Meniere's disease". Acta Otolaryng., Suppl. 132, p. 14-42, 1957.

- SECONDI U. : "De l'effet neurotoxique de la streptomycine. Recherches expérimentales sur le cobaye". Arch. Ital. Otol. 62, n° 5, p. 570-586, 1951.

- SECONDI U. : "Ancora sull'efeetto neurotossico della fattore dose-tempo". Arch. Ital. Otol., 65-165, 1954.

- SERIES W. : "Streptomycinschäden im Elektronystagmogramm". Mschr. Ohrenheilk., T. 100, n° 6, p. 251-255, 1966.

- SIEVERS G. : "Streptomycin, panthotenic acid and their effect on the eight cranial nerve". Med. Klin., 55, p. 809-814, 1960.

- SINGLETON E. et Schuknecht H. : "Streptomycin sulfate in the management of Meniere's disease". Otolaryng. clin. North. Amer., T. 1, p. 531-539, 1968.

- SPOENDLIN H. : "Zur ototoxizität des Streptomyzins". Pract. oto-rhino-laryng. (Basel), T. 28, n° 5, p. 374-375, 1966.

- STANDT N. : "On vestibular lesions following treatment with preparations of the streptomyces antibiotic group." H.N.O., 15, p. 139-141, mai 1967.

- STAUDT N. : "Uber vestibularissechäden nach Behandling mit Präparaten der streptomycingrupp". H.N.O. (Berlin), T. 14, n° 10, p. 319, 1966.

- J. STEYAERT : "La streptomycine et la fonction vestibulaire". Acta oto-rhino-laryngologica Belgica, 5, 4, p. 373, 1951.

- STUPP H. F., Rauch S. et Al. : "Untersuchungen über die Ursache der spezifisch ototoxischen Wirkung der basischen Streptomyces Antibiotika unter besonderer Perücksichtigung des Kanamycins". Acta oto-laryng. (Stockolm), T. 61, n° 5, p. 435-444, 1966.

- STUPP H.F., Rauch S. et Al. : "Die Ursache der spezifischen Ototoxizität der basischen streptomyces - Antibiotika, ein Permeabilitätsproblem". Med. et Hyg. (Genève), T. 23, n° 706, p. 988-990, 1965.

- STUPP H.F. : "Untersuchung der Antibiotikaspiegel in den Innenohrflüssigkeiten und ihre Bedeutung für die spezifische Ototoxizität der Aminoglykosidantibiotika". Acta oto-laryng. (Stockholm), Suppl. 262, p. 5-78, 1970.

- STUPP H.F. : "Untersuchung der Antibiotikaspiegel in den Innenohrflüssigkeiten und ihre Bedeutung für die spezifische Ototoxizität der Aminoglykosidantibiotika". Acta oto-laryng. (Stockholm, Suppl. 262, p. 5-78, 1970.

- STUPP H. : "Streptomycinototoxikose beim Menchen". Arch. Ohr., Nas - u. Kehlk-Heilk., T. 194, n° 2, p. 562-566, 1969.

- STUPP H.F. : "Untersuchung der Antibiotikaspiegel in den Innernohrflüssingkeiten und ihre Bedeutung für die spezifische Ototoxizität der Aminoglykosidantibiotika". Uppsala, p. 85, ill. (Acta oto-laryng. Suppl. 262), 1970.

- SZEKELY Th. et Draskovich E. : "Die Wirkung des Streptomycins auf das Gehörorgan von Kleinkindern". Z. laryng. rhinol., T. 44, n° 1, p. 15-22, 1965.

- TERRIER G. : "Contribution au problème de la pathogénie et de la localisation des troubles cochléaires et vestibulaires survenant au cours du traitement à la Streptomycine". Schwriz Arch. Neurol. Pschy. 72, 1-2, p. 331-336, 1953.

- TSCHIREN B. : "Recherches expérimentales sur les intoxications labyrinthiques et vestibulaires". Practica O.R.L., p. 146, 1957.

- UKLEJA Z. : "Protective importance of vitamin A on toxic action of streptomycin on the inner ear". Otolaryng. pol., T. 21, n° 5, p. 715-721 (en polonais), 1967.

- UMBREIT W.W. : "A site of action of streptomycin". J. Biol. Chem., 177, p. 703-714, 1949.

- VABREC, D.P., Cody, Th. u. Ulrich, J.A. : "Antibiotic concentration levels in perilymph studied". J. Amer - Med. Ass. 193, 29, 1965.

- VARPELA E., Hietalahti et Al. : "Streptomycin and dihydrostreptomycin medication during pregnancy and their effect on the child's inner". Scand. J. resp. Dis., T. 50, n° 2, p. 101-109, 1969.

- VALS'EV NA : "Poisonning of the cochleo vestibular apparatus in treatment with antibiotics". KLIN MED (MOSK) 47, 61-5, (Russie), septembre 1969.

- VIEL G., BARON F., J. JOINVILLE, CASHIGNARD, DELAIRE : "Considérations sur les accidents cochléo-vestibulaires de la Streptomycine". Revue d'oto-neuro-ophtalmologie, 24, n° 8, p. 625-645, 1950.

- VOLDRICH L. : "The kinetics of streptomycin, kanamycin and neomycin in the inner ear". Acta oto-laryng. (Stockholm), T. 60, n° 3, p. 243-248, 1965.

- WERSALL J.u. Hawkins, J.E. Jr. : "the vestibular sensory epithelia in the labyrinth and their reactions in chronic streptomycin intoxication". Acta oto-laryng., 54, 1, 1962.

- WESTERNAGHEN B.V. et Schutzie W. : "Histochemische untersuchungen zum einfluss von streptomycin auf fermente des peripheren vestibularapparates". Acta otolaryng. (Stockholm), T. 66, n° 5, p. 433-443, 1968.

- WILLEMOT, J.P. Goossens, H. Pannier, R.u. van de Calseyde P. : "Ototoxicité comparée du mélange streptomycine-dihydrostreptomycine et de la streptomycine panthoténique". Acta tbc. pneumol. (Bruxelles), 50, 259, 1959.

- ZORINI O.A. : "Réactions secondaires au cours du traitement de la tuberculose par la Streptomycine, en particulier les troubles acoustiques". (Minerva Medica, 51, 26, p. 1087), 1960.

VU, le Président de Thèse

Professeur J. REYNAUD

VU, le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de TOURS.

Professeur G. DESBUQUOIS

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie,

Président du Conseil de l'Université
d'ORLEANS-TOURS -

G. ANTOINE

Editions de l'Association Corporative des Etudiants en Médecine de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69 LYON (8e) - Téléphone : 74-33-47

Editions de l'Association Corporative des Etudiants en Médecine de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69 LYON (8e) - Téléphone : 74-33-47